

UM FLUXO SEGURO DA PROFILAXIA AO TRATAMENTO.¹
PORQUE TEM RISCO QUE PODE CUSTAR UMA VIDA.²

ASPECTOS FUNDAMENTAIS DAS HBPMs



APPTEV

O aplicativo é gratuito e já está disponível para IOS e Android.

CLEXANE[®]
enoxaparina sódica

sanofi

1. INTRODUÇÃO

A introdução das heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) foi um dos mais importantes avanços da terapia antitrombótica, causando um impacto significativo na prática clínica.¹ O avanço contínuo do conhecimento científico e das técnicas analíticas revelou a complexidade das HBPMs, justificando a relevância do processo de fabricação na definição do perfil de ação de cada produto.²

As HBPMs são reconhecidas como medicamentos biológicos mais complexos, de peso molecular comparável, porém com características biológicas, farmacológicas e clínicas individuais.²

Disponível aos médicos há mais de 30 anos, a enoxaparina sódica é a mais estudada entre as HBPMs.¹ Suas características farmacológicas e propriedades clínicas estão diretamente relacionadas a composição, fonte e processo de fabricação do medicamento biológico.^{3,4}

Este material busca cobrir alguns aspectos fundamentais das HBPMs, como a relação entre suas propriedades e seus processos únicos de fabricação, que podem implicar potencialmente a qualidade, a eficácia e a previsibilidade do produto final.



2. Diferenciação entre as Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPMs): **O PROCESSO É O PRODUTO**



Cada HBPM é produzida por meio de um processo de manufatura único para cada molécula.⁴



As HBPMs são compostos distintos que possuem perfis bioquímico, farmacológico, farmacodinâmico e clínico únicos.⁴

Várias organizações internacionais (FDA, EMA, OMS, ACCP, AHA) apoiam o conceito de que as HBPMs são entidades distintas, que não permitem o intercâmbio terapêutico.^{4,5}

A heparina não fracionada (HNF) é uma mistura complexa de cadeias de oligossacarídeos compostas por unidades de açúcares.^{4,5}

Vários processos de despolimerização são utilizados para gerar as diferentes HBPMs.^{4,5}

Menores cadeias mucopolissacarídeas conferem às HBPMs menor ligação às células e proteínas plasmáticas quando comparadas às HNFs. Isso se traduz clinicamente em uma dose-resposta mais previsível e um menor potencial de eventos adversos, como a trombocitopenia induzida pela heparina.⁴

As HBPMs são derivadas da heparina não fracionada, cuja fonte biológica mais comum são células da mucosa do intestino do porco.^{6,7}

3. Enoxaparina: **IMPRESSÕES DIGITAIS QUÍMICAS E BIOLÓGICAS ÚNICAS**

Essa estrutura é caracterizada por impressões digitais distintas, que são altamente sensíveis aos processos de manufatura.⁷

A produção da enoxaparina da Sanofi utiliza um processo de manufatura rigidamente controlado que cria uma mistura de cadeias de açúcar complexas com estrutura química única.^{7,8}

A proporção da estrutura do anel 1,6-anidro e a localização e a distribuição do CAT-III BS (sítio de ligação da antitrombina) fazem parte dessa impressão digital única.⁷

Até o momento, os princípios ativos da enoxaparina ou de qualquer outra HBPM aprovada não podem ser totalmente caracterizados por qualquer tecnologia cientificamente validada, o que faz a produção de uma cópia HBPM mais desafiadora do que a de um medicamento genérico homogêneo de molécula pequena.^{2,7}



O anel 1,6-anidro faz várias contribuições importantes para o efeito farmacológico geral da enoxaparina.⁷



4. A NATUREZA BIOLÓGICA DA HEPARINA E A NECESSIDADE DE PUREZA

A Sanofi utiliza critérios rígidos que garantem a qualidade e a rastreabilidade na seleção das fontes de sua heparina bruta.⁸

A qualidade da heparina bruta somente pode ser atingida por meio de rastreabilidade total e das boas práticas de manufatura durante o processo de manufatura.⁸

São realizadas análises em todos os lotes de heparina com o objetivo de detectar quaisquer traços de contaminação por materiais bovinos, caprinos ou ovinos.⁸



5. GARANTIA DE QUALIDADE

Dependendo do estágio da produção, vários métodos podem ser utilizados para identificar a espécie de origem de uma determinada heparina. Eles incluem Q-PCR (reação quantitativa de polimerase em cadeia), análise dos dissacarídeos e padrão de isótopos estáveis.⁸

A descontaminação é realizada em centros especializados para eliminar qualquer contaminação acidental ou fraudulenta por vírus ou príons.⁸



A Sanofi estabeleceu um conjunto de procedimentos de garantia de qualidade para assegurar a segurança biológica durante o processo de produção.⁸



6. A SEGURANÇA DO CONSUMIDOR É O OBJETIVO MÁXIMO

A segurança dos pacientes é uma prioridade para a Sanofi.

A Sanofi interage de perto com as autoridades sanitárias de todo o mundo para melhorar o acesso dos pacientes a antitrombóticos que possam salvar vidas sem comprometer a segurança.

A eficácia e a segurança da enoxaparina dependem muito de sua aderência estrita a boas práticas de manufatura e dos procedimentos de garantia de qualidade, além da rastreabilidade desde as fontes animais até o produto comercializado.⁸

A enoxaparina da Sanofi é a HBPM mais estudada, possuindo estudos de eficácia e segurança para todas as indicações de uso aprovadas.^{4,5,9}



Referências bibliográficas

1. Nutescu E, Racine E. Traditional versus modern anticoagulant strategies. Summary of the literature. Am J Health-Syst Pharm. 2002;59:S7-S14. 2. Gerotziapas GT, Rouseau A, Mbemba E, Khartechi A, Van Dreden P, Walenga J, et al. Characterization of the Antithrombotic Fingerprint of the Branded and Copies of the Low-Molecular-Weight Enoxaparin Using Thrombin Generation Assay. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21(8):697-704. 3. Rader RA. (Re)defining biopharmaceutical. Nature Biotechnol. 2008;26(7):743-51. 4. Fareed J, Adiguzel C, Thethi I. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Thromb J. 2011;9(1):5. 5. Merli GJ, Groce JB. Pharmacological and clinical differences between low-molecular-weight heparins: implications for prescribing practice and therapeutic interchange. PT. 2010;35(2):95-105. 6. The United States Pharmacopeial Convention. Revision Bulletin. Enoxaparin Sodium. 2011. Acesso em: 18 out. 2019. Disponível em: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m29290-enoxaparin_sodium.pdf. Acesso em: 18 out. 2019. 7. Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Walenga J, Wahi R, et al. Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations. Semin Thromb Hemost. 2004;30(6):703-13. 8. Houiste C, Auguste C, Macrez C, Dereux S, Derouet A, Anger P. Quantitative PCR and disaccharide profiling to characterize the animal origin of low-molecular-weight heparins. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15(1):50-8. 9. Clexane. Bula do produto. Aprovada ANVISA em 10/06/19. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9814362019&pIdAnexo=11537190. Acesso em: 8 nov. 2019.

12270_SAN_BRA_v9_GAB



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet



CLEXANE® (enoxaparina sódica). **Indicações:** tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolia pulmonar; tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico; tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea; profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral; profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes acamados, devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas; prevenção da formação de trombo no circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise. **Contraindicações:** hipersensibilidade 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 hemorragia incontável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente. História de trombocitopenia induzida por heparina mediada por imunidade (HIT) nos últimos 100 dias ou na presença de anticorpos circulantes. **Gravidez e Lactação:** estudos em animais não demonstraram qualquer evidência de fetotoxicidade ou teratogenicidade. Em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Não existem informações a este respeito durante o primeiro e terceiro trimestres da gravidez até o momento. Utilizar durante a gravidez somente se o médico considerar como estritamente necessário. Não foram realizados estudos adequados, para avaliar a utilização de Clexane na tromboprofilaxia em gestantes com próteses mecânicas valvulares cardíacas. Não se sabe se a enoxaparina sódica inalterada é excretada no leite humano, portanto, não se deve amamentar durante o tratamento com Clexane. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. **Interações Medicamentosas:** recomenda-se a interrupção de medicamentos que afetam a hemostasia antes do início do tratamento com Clexane, a menos que estritamente indicado: salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, incluindo o ceterolaco; dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel; glicocorticoides sistêmicos; agentes trombolíticos e anticoagulantes; outros agentes antiplaquetários, incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. Nas doses de profilaxia, Clexane 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 a administração de doses mais altas. Aumentos no TTPa e TCA não estão linearmente correlacionados ao aumento da atividade antitrombótica de Clexane, sendo, portanto, inadequados e inseguros para monitoramento da sua atividade. **Reações Adversas:** em estudos clínicos, hemorragias foram as reações mais comuns, incluindo hemorragias de grande porte, sendo alguns casos fatais. Pode ocorrer hemorragia na presença de fatores de risco associados, tais como: lesões orgânicas suscetíveis a sangramento, procedimentos invasivos ou uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostasia; hematoma, outras equimoses além do local da injeção, ferimento com hematoma, hematuria, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, hemorragia retroperitoneal; trombocitose; trombocitopenia; reação alérgica; aumento das enzimas hepáticas; urticária, prurido, eritema; hematoma, dor e outras reações no local da injeção; casos de hematoma espinhal (ou hematoma neuroaxial) com o uso concomitante de enoxaparina sódica e anestesia espinhal/peridural ou punção espinhal – podendo resultar em graus variados de lesão neurológica, incluindo paralisia por tempo prolongado ou permanente; vasculite cutânea, necrose cutânea geralmente ocorrendo no local da administração; nódulos no local de injeção; lesão hepatocelular; lesão colestática; osteoporose na terapia acima de 3 meses. **Advertências e Precauções:** não administrar Clexane por via intramuscular. Utilizar com cautela em pacientes com alto risco de hemorragia (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) e em pacientes com história (mais de 100 dias) de trombocitopenia induzida por heparina sem anticorpos circulantes. Pacientes com peso abaixo do normal (mulheres <45kg e homens <57kg), necessitam de monitorização clínica cuidadosa, devido a um maior risco de hemorragia. Recomenda-se a realização de contagem plaquetária antes do início e regularmente durante o tratamento com enoxaparina sódica devido ao risco de trombocitopenia. Pacientes idosos (especialmente > 80anos) podem ter um aumento no risco de complicações hemorrágicas com doses terapêuticas, portanto aconselha-se monitorização clínica cuidadosa. Em pacientes com insuficiência renal, existe aumento da exposição à enoxaparina sódica e do risco de hemorragia; deste modo recomenda-se ajuste posológico para doses terapêuticas e profiláticas, em pacientes com clearance creatinina <30mL/min. Recomenda-se a observação criteriosa do tempo preconizado para a introdução e remoção do cateter para anestesia espinhal e peridural. Deve-se ter atenção especial ao local do procedimento de revascularização coronária percutânea para detecção de sinais de sangramento ou formação de hematoma. O uso de enoxaparina sódica não pode ser recomendado na prevenção do tromboembolismo em pacientes com próteses valvares cardíacas por falta de estudos adequados até o momento. 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 nas doses utilizadas para profilaxia de trombose venosa, porém pode ocorrer aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de coagulação ativada (TCA) com a administração de altas doses. As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) devem ser usadas individualmente, pois existem diferenças básicas entre elas. A segurança e eficácia da enoxaparina sódica em crianças ainda não foram estabelecidas. **Posologia e Modo de Usar:** 1. **Profilaxia do tromboembolismo venoso:** *pacientes cirúrgicos de risco moderado:* 20mg ou 40 mg uma vez ao dia; *pacientes cirúrgicos de alto risco (incluindo cirurgia ortopédica):* 40mg uma vez ao dia, iniciada 12 horas antes da cirurgia, por um período médio de 7 a 10 dias. Para os pacientes que se submetem à cirurgia ortopédica de grande porte com um risco elevado de tromboembolismo venoso, uma tromboprofilaxia de até 5 semanas é recomendada. Para pacientes submetidos à cirurgia oncológica com risco elevado de tromboembolismo venoso, recomenda-se uma tromboprofilaxia de até 4 semanas. Um tratamento mais prolongado pode ser apropriado em alguns pacientes e deve ser continuado enquanto houver risco de tromboembolismo venoso e até que o paciente seja ambulatorial; *pacientes clínicos:* 40mg uma vez ao dia (mínimo de 6 dias e máximo de 14 dias); 2. **Tratamento da trombose venosa profunda:** 1,5mg/kg uma vez ao dia ou 1 mg/kg duas vezes ao dia, pelo período médio de 10 dias; 3. **Tratamento da angina instável e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST:** 1 mg/kg a cada 12 horas, pelo período de 2 a 8 dias. 4. **Tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:** bolus intravenoso de 30 mg acompanhado de uma dose de 1 mg / kg por via subcutânea. Após a dose inicial deve-se administrar 1 mg / kg por via subcutânea a cada 12 horas (as duas primeiras doses devem ser de no máximo 100 mg e as demais doses 1 mg / kg); 5. **Prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante hemodiálise:** 1 mg/kg injetados na linha arterial do circuito, no início da sessão de hemodiálise. **Populações especiais:** **Idosos:** para o tratamento do infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes com idade igual ou maior a 75 anos, não deve ser administrado o bolus intravenoso inicial. A dose inicial é de 0,75 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas. Para as demais indicações do produto, não é necessário realizar ajuste posológico em idosos, a menos que a função renal esteja prejudicada. **Insuficiência renal severa** (clearance de creatinina menor do que 30ml/min): é necessário realizar ajuste posológico (vide bula completa do produto). **Insuficiência renal leve e moderada:** não é necessário ajuste de dose, sendo aconselhável monitorização clínica cuidadosa. **Hepatopatia:** recomenda-se cautela na utilização de enoxaparina sódica. **Composição:** cada seringa pré-enchida da solução injetável de Clexane contém enoxaparina sódica e água para injeção.

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA". Registro MS: 1.8326.0336 Data de revisão: Dezembro de 2020 (IB041018B). "Para maiores informações antes de prescrever, favor ler a bula completa do produto".

"SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO."

CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE À ENOXAPARINA SÓDICA, À HEPARINA E SEUS DERIVADOS, INCLUSIVE OUTRAS HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: RECOMENDA-SE A INTERRUPÇÃO DE MEDICAMENTOS QUE AFETAM A HEMOSTASIA ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM CLEXANE, A MENOS QUE ESTRITAMENTE INDICADO.

