

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

L'énoxaparine sodique est une héparine de bas poids moléculaire, commercialisée sous les appellations commerciales Lovenox et noms associés. Cet anticoagulant est utilisé dans le traitement et la prophylaxie des troubles thromboemboliques. Il est administré par injection sous-cutanée ou intraveineuse. Lovenox et noms associés est autorisé dans tous les états membres (EM) de l'UE ainsi qu'en Islande et en Norvège.

Les principales propriétés pharmacologiques de l'énoxaparine comprennent l'activité anti-Xa et anti-IIa (antithrombine), qui dépend de son affinité de liaison avec l'antithrombine. Lovenox et noms associés, solution pour injection, est actuellement approuvé dans plus de 140 pays à travers le monde, y compris l'ensemble des états membres de l'Union européenne (UE) ainsi que la Norvège et l'Islande. La première autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée en France le 3 avril 1987.

Le produit est actuellement enregistré en UE à des concentrations de 100 mg/ml (correspondant à 10 000 UI anti-Xa/ml) en seringues préremplies, flacons multidoses, ampoules, et de 150 mg/ml (correspondant à 15 000 UI anti-Xa/ml) en seringues préremplies. Les flacons de 100 mg/10 ml et un stylo de 10 x 40 mg (correspondant à 10 x 4 000 UI anti-Xa) sont également autorisés.

Compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les États membres (EM) concernant l'autorisation du produit susmentionné et noms associés, la France a notifié au CHMP/à l'Agence européenne des médicaments une saisine au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE relative au produit susmentionné afin de remédier aux divergences entre les informations sur le produit (IP) autorisé au niveau national et, ainsi, harmoniser ces IP divergentes dans toute l'UE.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Les informations sur le produit ont été organisées comme suit, selon les indications dans lesquelles les différents produits ont été approuvés :

- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des flacons, ampoules et seringues préremplies couvrent l'ensemble des indications approuvées.
- La présentation sous forme de solution pour injection à 10 000 UI (100 mg)/10 ml est réservée à la dialyse extra-corporelle. Cette indication est donc la seule concernée par la rubrique 4.1.
- La présentation sous forme de stylo (10 x 4 000 UI [10 x 40 mg]) comprend toutes les indications approuvées à l'exception de la dialyse extra-corporelle.

### Rubrique 1 – Nom du médicament et rubrique 2 – Composition qualitative et quantitative

La concentration du produit est exprimée différemment dans les ÉM, c'est-à-dire soit en mg, soit en UI d'activité anti-Xa.

D'une part, l'expression et le dosage en mg sont conformes aux autorisations dans la plupart des pays de l'UE, et permettent d'identifier et de distinguer les différentes présentations tout en facilitant la prescription, le dosage, la délivrance et l'administration. D'autre part, d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont principalement exprimées en UI d'activité anti-Xa et non en mg dans la plupart des ÉM européens, ce qui correspond à la Pharmacopée européenne (version 8.1, 2014), laquelle exprime la concentration des héparines, notamment l'HBPM, en UI d'activité anti-Xa. L'harmonisation de l'expression de la concentration selon l'une des deux options aurait conduit à des modifications de la pratique en vigueur dans plusieurs pays et cette démarche est susceptible d'augmenter le risque d'erreurs médicamenteuses à l'origine d'un risque accru de thrombose ou d'hémorragie grave ; le libellé a donc été modifié afin d'exprimer la concentration dans les deux unités

(en UI anti-Xa/ml et son équivalent en mg/ml) sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire (seringue), ainsi que dans les rubriques 1, 2 et 4.2.

#### **Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques**

Cette rubrique a été harmonisée afin de tenir compte des variantes dans le libellé exact des indications thérapeutiques et prophylactiques. En outre, les indications différaient en fonction de la concentration du produit ; ce point a été traité dans la saisine.

##### *Prophylaxie de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients chirurgicaux*

Dans le cas de la prophylaxie de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients chirurgicaux, le CHMP a estimé qu'il serait pertinent de faire figurer l'indication sur le niveau de risque thrombotique du patient, conformément aux recommandations de l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP). L'indication harmonisée mentionne donc la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients chirurgicaux présentant un risque modéré à élevé, particulièrement ceux bénéficiant d'une chirurgie orthopédique ou générale, notamment la chirurgie oncologique.

##### *Prophylaxie de la TEV chez les patients médicaux*

La terminologie utilisée pour l'indication prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients médicaux variait entre les États membres. Pour cette indication, le CHMP s'est également référé aux recommandations existantes de l'ACCP, et a préféré opter pour un libellé plus conforme aux recommandations actuelles de la littérature concernant la thromboprophylaxie chez les patients souffrant d'une affection médicale aiguë. Le libellé de l'indication chez cette population inclut donc aujourd'hui la maladie chez les patients souffrant d'une affection médicale aiguë (telle qu'une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire, des infections sévères ou des maladies rhumatismales) et de troubles de la mobilité associés à un risque accru de thromboembolie veineuse.

##### *Traitement de la thromboembolie veineuse profonde*

Pour le traitement de la thromboembolie veineuse profonde, le libellé exact différait entre les États membres, et le CHMP a envisagé d'harmoniser l'indication pour y inclure le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), à l'exception des EP susceptibles de nécessiter une chirurgie ou un traitement thrombolytique. L'indication harmonisée est basée sur des recommandations thérapeutiques (Société Européenne de Cardiologie [SEC] et ACCP), ainsi que sur des données issues d'études cliniques et de la littérature, présentées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

##### *Traitement de l'angor instable (AI) et de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IDM ST-)*

Le traitement de l'AI et de l'IDM ST- n'a pas été autorisé dans tous les États membres avant la finalisation de la saisine.

Au vu de cette indication, le CHMP a pris note du document consensuel du comité mixte formé par la SEC et l'American College of Cardiology, portant sur la redéfinition de l'infarctus du myocarde (IDM) et ayant conduit à la révision de la définition des syndromes coronariens aigus (SCA) pour y inclure l'AI et à l'IDM ST-. Le CHMP a accepté d'utiliser cette définition pour l'étiquetage de l'énoxaparine, et l'indication a été harmonisée pour inclure le traitement de l'angor instable et de l'IDM ST-, administré en même temps que de l'acide acétylsalicylique par voie orale.

##### *Traitement de l'infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+)*

Pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST, le CHMP a pris note que l'étude pivot (ExTRACT-TIMI 25) avait été menée sur des patients souffrant d'IDM ST+ et répondant aux critères suivants :

- Patients pris en charge sur le plan médical, ne subissant pas de procédure invasive de type intervention coronarienne percutanée (ICP) ou pontage aorto-coronarien (PAC) ;

Patients chez qui une ICP pouvait être effectuée à tout moment en cas d'échec de la fibrinolyse ou en urgence en cas de récurrence d'infarctus/ischémie myocardique, mais a dû être reportée d'au moins 48 heures dans d'autres situations.

Le CHMP a adopté un libellé, en accord avec les données cliniques et les recommandations thérapeutiques (grade IIbB selon les recommandations publiées en 2012 par la SEC et en 2011 par l'American Heart Association [AHA]).

#### *Prévention de la thrombose du circuit extra-corporel en cours d'hémodialyse*

Concernant la prévention de la thrombose du circuit extra-corporel en cours d'hémodialyse, tous les États membres faisaient figurer cette indication dans les IP, à l'exception des Pays-Bas : en effet, ces derniers ont jugé insuffisantes les données obtenues à partir du schéma posologique proposé au moment de la première autorisation de mise sur le marché. Cependant, aucune autre différence importante n'est observée pour l'indication hémodialyse dans le RCP national approuvé dans les EM de l'UE. Le CHMP a envisagé de conserver l'indication correspondant au libellé le plus courant accepté dans les différents pays.

#### **Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration**

En règle générale, les sous-rubriques relatives à la posologie et au mode d'administration étaient conformes aux indications harmonisées de l'énoxaparine.

#### *Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse*

Pour cette indication chez les patients chirurgicaux présentant un risque de modéré à élevé, le CHMP a estimé que le RCP devait indiquer la possibilité d'évaluer le risque thromboembolique de chaque patient à l'aide d'un modèle validé de stratification du risque. Le dosage pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients médicaux a été harmonisé conformément aux recommandations de l'ACCP.

#### *Traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire (EP)*

Pour le traitement de la TVP et de l'EP, le CHMP a estimé, à partir des données fournies et des recommandations thérapeutiques disponibles, que le libellé harmonisé devait inclure une injection quotidienne de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou deux injections quotidiennes de 100 UI/kg (1 mg/kg) chez les patients souffrant de TVP ou d'EP. Le CHMP a également estimé que le choix du traitement devait être laissé à la discrétion du médecin sur la base d'un examen individuel comprenant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique.

#### *Prévention de la formation de caillot en cours d'hémodialyse*

En termes de posologie pour cette indication, la plupart des pays ont spécifié une dose d'énoxaparine de 1 mg/kg. Pour quelques pays, la dose spécifiée est plus faible dans cette indication. Les doses étudiées au cours des études cliniques varient entre 0,5 mg/kg et 1,25 mg/kg. Le RCP mentionnait la dose recommandée acceptée dans la plupart des pays, c'est-à-dire 1 mg/kg, une concentration conforme aux données cliniques et aux recommandations thérapeutiques.

#### *Indications angor instable et IDM ST-*

Le schéma posologique de l'énoxaparine est le même dans tous les pays (1 mg/kg toutes les 12 heures par injection sous-cutanée) pour ces indications. Cependant, le CHMP a estimé que la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) devait être recommandée à des doses comprises entre 75 mg et 325 mg dans le RCP, conformément aux données cliniques et à la pratique clinique.

#### *Traitement de la forme aiguë de l'IDM ST+*

Certaines disparités ont également été observées en termes de fréquence d'administration de l'énoxaparine pour cette indication, lesquelles ont été éliminées dans le cadre de la procédure. Le CHMP a pris note que, dans les recommandations en vigueur de la SEC, l'AAS est recommandé à tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg par voie orale (chez les patients naïfs de traitement par aspirine) et à une dose d'entretien de 75 à 100 mg/jour sur le long terme, indépendamment de la stratégie thérapeutique. Pour l'IDM ST+, la dose la plus élevée le premier jour, comme dans l'étude ExTRACT-TIMI 25, devait être mentionnée.

#### *Autres populations*

En raison des informations divergentes entre les États membres, des mises à jour ont également été effectuées dans d'autres sous-rubriques, notamment la population pédiatrique, les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et rénaux, conformément aux indications convenues et sur la base des données disponibles chez ces populations. D'autres sous-rubriques ont été ajoutées afin de fournir des informations sur la substitution énoxaparine sodique/anticoagulants par voie orale, ainsi que des recommandations concernant l'administration en cas d'anesthésie rachidienne/épidurale ou de ponction lombaire.

### **Rubrique 4.3 – Contre-indications**

Cette rubrique a été harmonisée pour faire figurer de façon uniforme les contre-indications suivantes, qui n'étaient pas systématiquement intégrées par tous les pays de l'UE, ou pour lesquelles une terminologie différente était utilisée :

- hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, notamment les autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients ;
- ulcère gastro-intestinal, présence de néoplasme malin associé à un risque hémorragique élevé, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures ;
- antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou en présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4) ;
- anesthésie rachidienne ou épidurale, ou anesthésie loco-régionale en cas de prise d'énoxaparine sodique dans le cadre du traitement au cours des dernières 24 heures (voir la rubrique 4.4) ;
- utilisation de flacons multidoses contenant de l'alcool benzylique chez les nouveau-nés ou les prématurés en raison du risque de syndrome toxique sévère (« gasping ») chez cette population.

Certains États membres faisaient figurer une contre-indication d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min) dans les indications thérapeutiques, qui a été retirée dans le cadre de la saisine sur la base des données disponibles en faveur de l'utilisation du produit chez cette population. Une contre-indication préexistante relative à l'utilisation du produit chez les patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) a également été retirée en raison du

manque de données de tolérance chez cette population justifiant une contre-indication. Cependant, l'utilisation du produit chez cette population est déconseillée, comme précisé ci-dessous.

#### **Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Cette section a fait l'objet de révisions visant à inclure le risque d'endocardite infectieuse aiguë. Un libellé uniforme a été approuvé sur le contrôle de la numération plaquettaire afin de tenir compte des recommandations internationales en vigueur, et d'éviter ainsi une surveillance inutile chez les patients présentant un faible risque de TIH. D'autres modifications ont été effectuées pour compléter les informations déjà mentionnées dans d'autres parties des informations sur le produit :

- réduction du dosage chez les patients âgés de plus de 75 ans sous énoxaparine pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) ;
- augmentation du risque d'insuffisance hépatique ;
- surveillance biologique étroite par mesure de l'activité anti-Xa chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ;
- l'utilisation de l'énoxaparine est déconseillée aux patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale en raison du manque de données chez cette population, hormis la prévention de la thrombose en cours de dialyse ;
- chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 30 ml/min), un ajustement de la dose est recommandé dans le cadre d'une administration thérapeutique et prophylactique, l'exposition à l'énoxaparine sodique étant nettement accrue ;
- risque hémorragique accru ;
- à utiliser avec la plus grande prudence chez les patients présentant des antécédents (> 100 jours) de thrombopénie induite par l'héparine sans anticorps circulants ;
- ne pas réaliser d'anesthésie rachidienne/épidurale ou de ponction lombaire pendant un traitement par énoxaparine ;
- interrompre le traitement en cas de nécrose de la peau et de vascularite cutanée.

Enfin, un libellé a été ajouté pour renforcer la traçabilité des médicaments biologiques. D'autres rubriques, telles que l'« hyperkaliémie », qui n'étaient pas formulées de manière uniforme dans tous les États membres, ont été incluses.

#### **Autres rubriques du RCP**

Les rubriques 4.5 à 6 ont été harmonisées à partir des informations disponibles pertinentes ou modifiées selon le dernier modèle QRD. Ces modifications, d'ordre technique pour la plupart, n'ont pas été présentées en détail ici.

#### **Étiquetage**

Les modifications apportées au RCP ont été reportées sur l'étiquetage, le cas échéant, mais la mise à jour de certaines rubriques a été laissée au soin de chaque État.

#### **Notice**

La notice a été harmonisée en tenant compte de toutes les révisions du RCP qui la concernent.

## Communication directe avec les professionnels de santé

Considérant le risque d'erreurs médicamenteuses et la nécessité de clarification des indications et des contre-indications, le CHMP a convenu de l'utilisation des messages clés suivants dans le cadre de la communication directe avec les professionnels de santé, à savoir les médecins généralistes, les orthopédistes, les internes, les cardiologues, les hématologues, les chirurgiens, les pharmaciens, le personnel infirmier (ou tout autre professionnel concerné en fonction du système de santé national en question) :

- La concentration de l'énoxaparine sera désormais exprimée à la fois en unités internationales (UI) d'activité anti-Xa et en milligrammes (mg) : un milligramme d'énoxaparine sodique équivaut à 100 UI d'activité anti-Xa.

Par exemple, pour des seringues préremplies de 0,4 ml, la concentration sera indiquée comme suit :

<Appellation commerciale 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml> solution pour injection.

- Le dosage dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) a été clarifié comme suit :

l'énoxaparine sodique peut être administrée par injection sous-cutanée :

- soit par une injection quotidienne de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) chez les patients ne présentant pas de complications et associés à un faible risque de récurrence de TEV,
- soit par deux injections quotidiennes de 100 UI/kg (1 mg/kg) chez tous les autres patients, notamment ceux souffrant d'obésité, d'EP symptomatique, de cancer, de TEV ou de thrombose proximale (veine iliaque).

Le choix du traitement doit être laissé à la discrétion du médecin sur la base d'un examen individuel comprenant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique.

- Une contre-indication chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) existant dans certains États membres de l'UE a été retirée des informations sur le produit. Toutefois, l'utilisation du produit chez les patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) est déconseillée en dehors de la prévention de la formation de caillot chez les patients sous dialyse.

## Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que :

- l'objet de la saisine était l'harmonisation des informations sur le produit ;
- les informations sur le produit proposées par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont été examinées sur la base de la documentation fournie et des discussions scientifiques tenues au sein du comité ;
- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE ;
- le comité a examiné les divergences identifiées dans la notification pour Lovenox et noms associés, ainsi que les rubriques restantes des informations sur le produit ;

- le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à l'appui de l'harmonisation proposée des informations du produit ;
- le comité a accepté les informations sur le produit harmonisées pour Lovenox et noms associés ;

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, pour lesquelles les informations sur le produit Lovenox et noms associés (voir Annexe I) sont définies à l'annexe III.

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de Lovenox et noms associés demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit, indispensables à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.