

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Enoxaparina sodică este o heparină cu greutate moleculară mică, aflată pe piață sub denumirile comerciale de Lovenox și denumirile asociate. Acest medicament anticoagulant se utilizează în tratarea și profilaxia tulburărilor tromboembolice și se administrează sub formă de injecție subcutanată sau intravenoasă. Lovenox și denumirile asociate sunt autorizate pentru punere pe piață în toate statele membre ale UE, precum și în Islanda și Norvegia.

Printre principalele proprietăți farmacologice ale enoxaparinei se numără activitatea anti-factor Xa și anti-factor IIa (antitrombinică), în funcție de afinitatea de legare la antitrombină. În prezent, Lovenox și denumirile asociate sub formă de soluție injectabilă sunt autorizate în peste 140 de țări din întreaga lume, inclusiv în toate statele membre ale Uniunii Europene (UE), precum și în Norvegia și Islanda. Prima autorizație de punere pe piață a fost acordată în Franța la 3 aprilie 1987.

În UE, medicamentul este în prezent înregistrat cu concentrațiile de 100 mg/ml (echivalentul a 10 000 UI anti-Xa/ml) cu ambalare în seringi preumplute, în flacoane cu doze multiple sau în fiole, precum și de 150 mg/ml (echivalentul a 15 000 UI anti-Xa/ml) cu ambalare în seringi preumplute. Totodată, sunt autorizate și flacoanele de 100 mg/10 ml și un stilou de 10 x 40 mg (echivalentul a 10 x 4 000 UI anti-Xa).

Din cauza divergențelor dintre deciziile adoptate de statele membre la nivel național cu privire la autorizarea medicamentului și a denumirilor asociate susmenționate, Franța a înaintat Comitetului pentru medicamente de uz uman/Agenției Europene pentru Medicamente o sesizare privind medicamentul în cauză, în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, în vederea soluționării divergențelor dintre informațiile despre medicament autorizate la nivel național și, pe cale de consecință, a armonizării informațiilor referitoare la medicament în întreaga UE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Informațiile referitoare la medicament au fost repartizate după cum urmează, în funcție de indicațiile pentru care este autorizat fiecare medicament individual:

- rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul (P) privind flacoanele, fiolele și seringile preumplute cuprind toate indicațiile autorizate;
- forma de prezentare de 10 000 UI (100 mg)/10 ml soluție injectabilă se utilizează numai în scop de dializă în circuit extracorporal, prin urmare la punctul 4.1 se face referire exclusiv la această indicație;
- forma de prezentare ca stilou [10 x 4 000 UI (10x 40 mg)] conține toate indicațiile autorizate, cu excepția utilizării pentru dializă în circuit extracorporal.

Punctul 1 – Denumirea comercială a medicamentului și punctul 2 – Compoziția calitativă și cantitativă

Concentrația medicamentului este exprimată diferit de la un stat membru la altul, fie în mg, fie în UI de activitate anti-factor Xa.

Pe de o parte, exprimarea și stabilirea dozelor în mg corespunde autorizațiilor emise în majoritatea statelor membre ale UE și permite atât identificarea, cât și diferențierea între diferitele forme de prezentare, în același timp facilitând prescrierea, dozarea, eliberarea și administrarea medicamentului. Pe de altă parte, pentru alte heparine cu greutate moleculară mică (LMWH), în majoritatea statelor membre ale UE se folosește în special exprimarea în UI de activitate anti-factor Xa și nu cea în mg, ceea ce corespunde Farmacopeii Europene (versiunea 8.1, 2014), în care concentrația heparinelor, inclusiv a LMWH, se exprimă în UI de activitate anti-Xa. Deoarece armonizarea modalității de exprimare a concentrației conform oricăreia dintre cele două opțiuni ar

fi determinat o abatere de la practica consacrată în mai multe țări și ar fi putut crește riscul de erori de medicație, cu consecința unui risc mai mare de tromboză sau de sângerări majore, formularea textului a fost modificată astfel încât concentrația să fie exprimată în ambele unități (atât în UI de activitate anti-Xa/ml, cât și ca echivalent în mg/ml) atât pe inscripționarea de pe ambalajul secundar și de pe cel primar (seringa), cât și la punctele 1, 2 și 4.2.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Punctul 4.1 a fost armonizat în vederea soluționării diferențelor de exprimare la nivelul indicațiilor pentru profilaxie și tratament. În plus, indicațiile variau în funcție de concentrația medicamentului, aspect vizat în cadrul sesizării.

Profilaxia tromboembolismului venos (TEV) la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală

Pentru prevenirea apariției tromboembolismului venos (TEV) la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală, CHMP a considerat că ar fi relevant să se particularizeze indicația în funcție de nivelul de risc trombotic pe care îl prezintă pacientul, așa cum se recomandă în Ghidul Colegiului American de Farmacie Clinică (*American College of Clinical Pharmacy – ACCP*). Prin urmare, versiunea armonizată a indicației prevede profilaxia bolii tromboembolice venoase la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală și care prezintă risc de nivel moderat și ridicat, în special la cei cu intervenții ortopedice sau de chirurgie generală, inclusiv pentru cancer.

Profilaxia TEV la pacienții cu afecțiuni medicale

Terminologia utilizată în cazul indicației privitoare la profilaxia tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale era diferită de la un stat membru la altul. Și în cazul acestei indicații, CHMP a făcut trimitere la ghidul ACCP în vigoare, exprimându-și preferința pentru o formulare care să respecte mai îndeaproape recomandările actuale din literatura de specialitate, privitoare la trombo-profilaxia la pacienții cu afecțiuni medicale acute. În consecință, formularea recomandată pentru indicația referitoare la această grupă de populație include în prezent apariția bolii la pacienții cu afecțiuni medicale în formă acută (precum insuficiența cardiacă acută, insuficiență respiratorie, infecții severe sau boli reumatice), cu mobilitate redusă, aflați în situație de risc crescut de apariție a tromboembolismului venos.

Tratamentul tromboembolismului venos la pacienții cu tromboză venoasă profundă

Pentru tratamentul tromboembolismului venos la pacienții cu tromboză venoasă profundă, formularea exactă diferă între statele membre; în aceste condiții, CHMP a considerat necesar să armonizeze indicația astfel încât să includă tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), cu excepția EP susceptibile să necesite terapie sau intervenție chirurgicală trombolitică. Versiunea armonizată a indicației are la bază ghidurile terapeutice elaborate de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și de ACCP, precum și datele reieșite din studiile clinice și din literatura de specialitate prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP).

Tratamentul anginei pectorale instabile (AI) și al infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI)

Înainte de finalizarea prezentei sesizări, indicația de tratament al AI și NSTEMI nu era autorizată în toate statele membre.

Cu privire la această indicație, CHMP a luat notă de documentul de consens al Comitetului comun ESC/Colegiul American de Cardiologie pentru redefinirea infarctului miocardic (IM), care a determinat revizuirea definiției sindroamelor coronariene acute (ACS) în AI și NSTEMI. Membrii CHMP au convenit ca enoxaparina să fie etichetată conform acestei definiții, indicația fiind

armonizată astfel încât să includă tratamentul anginei instabile și al NSTEMI în condiții de administrare în asociere cu acid acetilsalicilic cu administrare orală.

Tratamentul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI)

În privința tratamentului infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, CHMP a observat că studiul pivot (EXTRACT-TIMI 25) s-a efectuat la pacienți cu STEMI care îndeplineau următoarele criterii:

- pacienți aflați sub tratament medical [fără a fi fost supuși unor proceduri invazive anterioare, precum angioplastii coronariene percutane (PCI) sau intervenții chirurgicale de by-pass coronarian (CABG)];
- pacienți care pot avea nevoie de ICP în orice moment, în caz de fibrinoliză nereușită, sau în regim de urgență pentru ischemie miocardică recurentă/infarct, dar care a trebuit să fie amânați cel puțin 48 de ore în alte situații.

CHMP a adoptat o formulare conformă datelor clinice și ghidurilor de tratament [clasa IIBB conform Ghidului ESC 2012 și Ghidului Asociației Americane a Inimii (AHA), 2011].

Prevenirea formării de trombi în circuitul extracorporal în timpul hemodializei

Informațiile referitoare la medicament prevedeau indicația privind prevenirea formării de trombi în circuitul extracorporal, în timpul hemodializei, în toate statele membre, cu excepția Țărilor de Jos, care a considerat ca fiind insuficiente datele cu privire la schema de dozare avute la dispoziție la prima autorizare a punerii pe piață. Însă între versiunile de RCP aprobate în statele membre ale UE nu există alte diferențe importante în ceea ce privește indicația referitoare la hemodializă. CHMP a considerat necesară menținerea indicației în conformitate cu cea mai uzuală formulare acceptată în diferitele țări.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Subpunctele privitoare la doze și mod de administrare au fost în general uniformizate conform indicațiilor armonizate pentru enoxaparină.

Profilaxia bolii tromboembolice venoase

Cu privire la această indicație, la pacienții cu intervenții chirurgicale și risc de nivel moderat și ridicat, CHMP a considerat necesar ca RCP-ul să reflecte posibilitatea estimării riscului tromboembolic individual cu ajutorul unui model validat de stratificare a riscului. În profilaxia tromboembolismului venos la pacienții cu afecțiuni medicale, dozarea a fost armonizată în acord cu ghidul ACCP.

Tratamentul TVP și al emboliei pulmonare (EP)

În ceea ce privește tratamentul TVP și al EP, pe baza datelor furnizate și a ghidurilor de tratament disponibile, CHMP a considerat că versiunea armonizată a formulării necesită menționarea administrării o dată pe zi a unei injecții de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sau de două ori pe zi a câte unei injecții de 100 UI/kg (1 mg/kg) la pacienții cu TVP și EP. Totodată, CHMP a considerat și că regimul terapeutic trebuie selectat de către medic pe baza unei evaluări individuale, care să includă și evaluarea riscului tromboembolic și a riscului de sângerare.

Prevenirea formării de trombi în timpul hemodializei

În ceea ce privește dozarea pentru această indicație, în majoritatea țărilor se declară o doză de enoxaparină de 1 mg/kg, iar câteva țări declară o doză mai mică. Dozele studiate în cadrul studiilor clinice variază între 0,5 mg/kg și 1,25 mg/kg. RCP-ul a fost uniformizat astfel încât să indice doza

recomandată de 1 mg/kg, acceptată în majoritatea țărilor și corespunzătoare datelor clinice și recomandărilor din ghidurile terapeutice.

Indicațiile de tratament al anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic NSTEMI

Cu privire la aceste indicații, nu există diferențe între țări în ceea ce privește regimul de dozare a enoxaparinei (1 mg/kg la fiecare 12 ore, prin injecție subcutanată). Totuși, pentru respectarea datelor și practicii clinice în cadrul RCP, CHMP a considerat necesară recomandarea administrării de acid acetilsalicilic (AAS) în doze de 75 mg - 325 mg.

Tratamentul infarctului miocardic STEMI acut

Referitor la această indicație, existau în continuare anumite neconcordanțe în ceea ce privește momentul administrării de enoxaparină, care au fost și acestea armonizate în cadrul prezentei proceduri. CHMP a remarcat că versiunea actuală a ghidului ESC recomandă administrarea de AAS la toți pacienții fără contraindicații, începând cu o doză inițială orală de încărcare de 150-300 mg (la pacienții naivi la aspirină) și continuând cu doză de întreținere pe termen lung de 75-100 mg/zi, indiferent de strategia de tratament. În cazul STEMI, pentru prima zi de administrare trebuie menționată doza mai mare utilizată în studiul ExTRACT-TIMI 25.

Alte grupe de populație

Din cauza informațiilor divergente între statele membre, au fost actualizate și alte subpuncte, inclusiv cel referitor la copii și adolescenți, la vârstnici, la pacienții cu insuficiență hepatică și renală, în conformitate cu indicațiile convenite și pe baza datelor disponibile cu privire la aceste grupe de populație. S-au adăugat subpuncte suplimentare pentru a se oferi informații cu privire la înlocuirea enoxaparinei sodice cu anticoagulante orale și recomandări de administrare în anestezia spinală/epidurală sau în punctia lombară.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Acest punct a fost armonizat pentru a reflecta în mod uniform următoarele contraindicații, care nu erau menționate integral la nivelul tuturor statelor membre sau erau menționate cu folosirea unei terminologii diferite:

- hipersensibilitate la enoxaparină sodică, la heparină sau la derivațiile acesteia, inclusiv la alte heparine cu greutate moleculară mică (LMWH) sau la oricare dintre excipienți;
- ulcer gastrointestinal, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, intervenții chirurgicale recente oftalmologice, pe creier sau pe coloana vertebrală, prezența cunoscută sau suspectată a varicelor esofagiene, a unor malformații arterio-venoase, a unor aneurisme vasculare sau a unor anomalii vasculare intraspinale sau intracerebrale majore;
- antecedente de trombocitopenie indusă de heparină cu mediere imună (TIH) în ultimele 100 de zile sau în prezența anticorpilor circulanți (vezi și punctul 4.4);
- anestezie spinală/epidurală sau locoregională, în caz de utilizare terapeutică a enoxaparinei sodice în ultimele 24 de ore (cu trimitere la punctul 4.4);
- utilizarea la nou-născuți sau prematuri a flacoanelor cu doze multiple care conțin alcool benzilic, din cauza riscului de apariție a sindromului de detresă respiratorie la această grupă de populație.

În unele state membre se menționa și o contraindicație referitoare la insuficiența renală severă (clearance <30 ml/min), care a fost eliminată în cadrul prezentei proceduri pe baza datelor disponibile care susțin utilizarea la această grupă de populație. Totodată, din cauza lipsei de date referitoare la siguranță în cadrul acestei grupe de populație, care să justifice introducerea unei

contraindicații, s-a eliminat și contraindicația anterioară privitoare la administrarea la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei <15 ml/min); totuși, conform celor menționate mai jos, utilizarea la acest grup de populație nu este recomandată.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest punct a fost revizuit prin adăugarea riscului de apariție a endocarditei infecțioase acute. Pentru respectarea ghidurilor internaționale actuale și pentru evitarea monitorizării inutile la pacienții cu risc scăzut de apariție a TIH, s-a convenit asupra unei formulări uniforme referitoare la monitorizarea numărului de trombocite. Totodată, s-au operat și alte modificări prin care să se completeze informațiile deja prezentate la alte puncte ale informațiilor referitoare la medicament:

- reducerea dozei la pacienții cu vârsta de peste 75 de ani care utilizează enoxaparină pentru tratarea infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI);
- creșterea riscului de insuficiență hepatică;
- monitorizarea biologică atentă, prin măsurarea activității anti-Xa, la pacienții cu insuficiență renală;
- în afara prevenirii formării de trombi la pacienții cu dializă, utilizarea enoxaparinei nu este recomandată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, din cauza lipsei altor date referitoare la această grupă de populație;
- din cauza expunerii semnificativ mai mari la enoxaparină sodică, se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-30 ml/min) pentru intervalele de dozare terapeutică și profilactică;
- risc crescut de sângerare;
- se va utiliza cu extremă precauție la pacienții cu antecedente (> 100 de zile) de trombocitopenie indusă de heparină fără anticorpi circulanți;
- se va evita anestezia spinală/epidurală sau puncția lombară în timpul tratamentului cu enoxaparină;
- se va întrerupe tratamentul în caz de necroză a pielii și de vasculită cutanată.

La sfârșit s-a adăugat o formulare prin care să se faciliteze trasabilitatea medicamentelor biologice. S-au introdus și alte puncte, precum cel referitor la „hiperpotasemie”, deoarece informațiile respective nu erau uniform formulate în toate statele membre.

Alte puncte din RCP

Punctele 4.5 - 6 au fost armonizate pe baza informațiilor relevante avute la dispoziție sau au fost modificate în conformitate cu ultima versiune a modelului RCD. Modificările respective au fost în majoritate de natură tehnică, motiv pentru care nu sunt discutate în detaliu în cuprinsul prezentului document.

Etichetarea

Ori de câte ori a fost cazul, modificările operate în RCP au fost reflectate cu consecvență în etichetare, existând totuși și anumite puncte care vor fi finalizate la nivel național.

Prospectul (P)

Prospectul a fost armonizat prin luarea în considerare a tuturor reviziilor RCP care prezintă relevanță pentru conținutul acestuia.

Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS)

Având în vedere riscul producerii de erori de medicație, precum și clarificarea aspectelor legate de indicații și contraindicații, membrii CHMP au convenit asupra următoarelor mesaje-cheie care urmează să fie transmise medicilor generaliști, ortopezilor, interniștilor, cardiologilor, hematologilor, chirurgilor, farmaciștilor, asistenților medicali (sau altor tipuri de profesioniști, conform sistemului național de sănătate) printr-o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS):

- Începând din acest moment, concentrația enoxaparinei va fi exprimată atât în unități internaționale (UI) de activitate anti-Xa, cât și în miligrame (mg): 1 mg de enoxaparina sodică este echivalentul a 100 UI de activitate anti-Xa.

De exemplu, în cazul seringilor preumplute de 0,4 ml, concentrația se va exprima sub forma:

<Denumirea comercială locală> 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml> soluție injectabilă.

- Dozarea în cazul tratamentului trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) a fost clarificată după cum urmează:

Enoxaparina sodică poate fi administrată subcutanat:

- fie o dată pe zi, sub formă de injecție de 150 UI/kg (1,5 mg/kg): doză utilizată la pacienții fără complicații, cu risc scăzut de recurență a TEV;
- fie de două ori pe zi, sub formă de injecții de câte 100 UI/kg (1 mg/kg): doză utilizată la toți ceilalți pacienți, precum cei cu obezitate, cu EP simptomatică, cancer, TEV recurent sau tromboză proximală (a venei iliace).

Regimul terapeutic trebuie selectat de către medic, pe baza unei evaluări individuale, inclusiv pe baza evaluării riscului tromboembolic și a riscului de sângerare.

- Deși a fost eliminată din informațiile referitoare la medicament contraindicația privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), prezentă în unele state membre ale UE, nu se recomandă utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei <15 ml/min), decât pentru a preveni formarea de trombi la pacienții care au nevoie de dializă.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- obiectul sesizării a constat în armonizarea informațiilor referitoare la medicament;
- informațiile despre medicament propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului;
- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- comitetul a analizat diferențele constatate în notificarea referitoare la Lovenox și denumirile asociate, precum și celelalte puncte din cuprinsul informațiilor referitoare la medicament;
- comitetul a reevaluat integral datele prezentate de DAPP în sprijinul propunerii de armonizare a informațiilor referitoare la medicament;

- membrii comitetului au convenit asupra unei versiuni armonizate a informațiilor referitoare la medicamentul Lovenox și denumirile asociate,

CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care se prezintă în anexa III informațiile referitoare la medicamentul Lovenox și denumirile asociate (vezi anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Lovenox și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament și a respectării condiției de autorizare a punerii pe piață.