

**Anexo II**

**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

La enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular comercializada con los nombres de Lovenox y denominaciones asociadas. Este anticoagulante se utiliza en el tratamiento y la profilaxis de trastornos tromboembólicos. Se administra mediante una inyección subcutánea o intravenosa. Lovenox y denominaciones asociadas está autorizado en todos los Estados miembros (EM) de la UE, así como en Islandia y Noruega.

Las principales propiedades farmacológicas de la enoxaparina son su actividad antifactor Xa y antifactor IIa (antitrombina), que dependen de su afinidad de unión por la antitrombina. Lovenox y denominaciones asociadas solución inyectable está autorizado actualmente en más de 140 países de todo el mundo, entre ellos todos los Estados miembros de la Unión Europea (UE), así como Noruega e Islandia. La primera autorización de comercialización en la UE se concedió en Francia el 3 de abril de 1987.

El producto está registrado actualmente en la UE con concentraciones de 100 mg/ml (equivalente a 10 000 UI anti Xa/ml) en jeringas precargadas, viales multidosis, ampollas y 150 mg/ml (equivalente a 15 000 UI anti Xa/ml) en jeringas precargadas. También está autorizado en viales de 100 mg/10 ml y en una pluma de 10 x 40 mg (equivalente a 10 x 4 000 UI de anti Xa).

Debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros (EM) con respecto a la autorización del producto arriba mencionado y sus denominaciones asociadas, Francia notificó al CHMP/Agencia Europea de Medicamentos el inicio de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para el producto arriba mencionado con el fin de solucionar las diferencias en la información sobre el producto (IP) autorizada por procedimientos nacionales y, así, armonizar las distintas IP en la UE.

## Resumen general de la evaluación científica del CHMP

La información sobre el producto se dividió como sigue en función de las indicaciones para las que están aprobados los distintos productos:

- La ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) y el prospecto para viales, ampollas y jeringas precargadas, que abarca todas las indicaciones aprobadas.
- La presentación de 10 000 UI (100 mg)/10 ml solución inyectable, que se utiliza únicamente para diálisis extracorpórea, por lo que en la sección 4.1 solo se considera esta indicación.
- La presentación en pluma (10 x 4 000 UI (10 x 40 mg)) que contiene todas las indicaciones aprobadas, excepto el uso en diálisis extracorpórea.

## Sección 1 – Nombre del medicamento y Sección 2 – Composición cualitativa y cuantitativa

La concentración del producto se expresa de manera distinta en los diferentes EM, bien en mg o bien en UI de actividad anti-factor Xa.

Por una parte, la expresión y la posología en mg coincide con las aprobaciones en la mayor parte de la UE y permite tanto la identificación como la distinción entre diferentes presentaciones, al tiempo que favorece y facilita la prescripción, la posología, la dispensación y la administración. Por otra parte, otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la mayoría de los EM europeos se expresan principalmente en UI de actividad anti-Xa y no en mg, como se hace en la Farmacopea Europea (versión 8.1, 2014), donde la concentración de heparinas, incluidas las HBPM, se expresa en UI de actividad anti-Xa. Como la armonización de la expresión de la concentración utilizando solo una de esas opciones habría obligado a realizar cambios en la práctica establecida en algunos países, con lo que podría aumentar el riesgo de errores de medicación asociados a un riesgo más alto de trombosis o hemorragia intensa, se

ha modificado el texto para expresar la concentración en las dos unidades (en UI de actividad anti-Xa/ml y su equivalencia en mg/ml) en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario (jeringa), así como en las secciones 1, 2 y 4.2).

#### **Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas**

Esta sección se armonizó para eliminar las discrepancias en el texto exacto de las indicaciones de profilaxis y tratamiento. Además, las indicaciones no eran las mismas dependiendo de la concentración del producto, lo que se planteó como parte del procedimiento de arbitraje.

##### *Profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes quirúrgicos*

Para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes quirúrgicos, el CHMP consideró que sería oportuno basar la indicación en el nivel de riesgo trombótico del paciente conforme a las directrices de la American College of Clinical Pharmacy (ACCP). La indicación armonizada establece, por tanto, la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos de riesgo moderado y alto, sobre todo los sometidos a cirugía ortopédica o general, incluida la cardiocirugía.

##### *Profilaxis de TEV en pacientes tratados médicamente*

La terminología utilizada para la indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes tratados médicamente variaba de un Estado miembro a otro. El CHMP se remitió también para esta indicación a las directrices actuales del ACCP y, además, prefirió un texto más en línea con las recomendaciones actuales publicadas en la literatura médica para la tromboprofilaxis en pacientes tratados médicamente con enfermedades agudas. El texto para la indicación en esta población incluye ahora, por tanto, a los pacientes tratados médicamente con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida que tienen un riesgo más alto de tromboembolismo venoso.

##### *Tratamiento del tromboembolismo venoso profundo*

Para el tratamiento del tromboembolismo venoso profundo, el texto exacto variaba de un Estado miembro a otro y el CHMP consideró la armonización de la indicación para incluir el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluido el EP que probablemente vaya a precisar tratamiento trombolítico o cirugía. La indicación armonizada se basa en las directrices terapéuticas (Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y ACCP), así como en datos de estudios clínicos y de la literatura médica presentados por el TAC.

##### *Tratamiento de la angina inestable (AI) e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST).*

El tratamiento de la AI y el IMSEST no estaba autorizado en todos los Estados miembros antes de la finalización de este arbitraje.

En lo que respecta a esta indicación, el CHMP consideró el documento de consenso del Comité Conjunto de la ESC y el American College of Cardiology para la redefinición del infarto de miocardio (IM), lo que llevó a la revisión de la definición de los síndromes coronarios agudos (SCA) para incluir la AI y el IMSEST. El CHMP acordó utilizar esta definición en el prospecto de la enoxaparina, y la indicación se armonizó para incluir el tratamiento de la angina inestable y el IMSEST administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico por vía oral.

##### *Tratamiento del infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST (IMEST).*

Con respecto al tratamiento del infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, el CHMP señaló que el estudio fundamental (ExTRACT-TIMI 25) se había realizado en pacientes con IMEST que cumplían los criterios siguientes:

- Pacientes tratados médicamente (no sometidos a un procedimiento principalmente invasivo, como una intervención coronaria percutánea (ICP) o un injerto de derivación aortocoronaria (IDAC);

Pacientes en los que se pudo realizar una ICP en cualquier momento por fracaso de la fibrinólisis o con urgencia en caso de isquemia o infarto de miocardio recurrente, pero que tuvo que aplazarse en otras situaciones durante al menos 48 horas.

El CHMP adoptó un texto, que está conforme con los datos clínicos y las directrices terapéuticas (grado IIbB en las directrices de la ESC de 2012 y directrices de la American Heart Association (AHA) de 2011).

#### *Prevención de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis.*

En cuanto a la prevención de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis, todos los Estados miembros incluyeron esta indicación en la IP, excepto los Países Bajos que no consideraron suficientes los datos obtenidos con el régimen posológico propuesto en el momento de la autorización de comercialización inicial. Ahora bien, no existen otras diferencias importantes para la indicación de hemodiálisis en los RCP nacionales aprobados en los EM de la UE. El CHMP consideró que debía mantenerse la indicación en línea con el texto más común aceptado en los países.

### **Sección 4.2. – Posología y forma de administración**

En general, las subsecciones sobre la posología y forma de administración reflejaron las indicaciones armonizadas para la enoxaparina.

#### *Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa*

Para esta indicación en pacientes quirúrgicos de riesgo moderado y alto, el CHMP consideró que el RCP debía reflejar que el riesgo tromboembólico individual de los pacientes se puede estimar utilizando un modelo validado de estratificación del riesgo. Se armonizó la posología para la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes tratados médicamente con el fin de reflejar las directrices del ACCP.

#### *Tratamiento de la TVP y el embolismo pulmonar (EP)*

Para el tratamiento de la TVP y el EP, el CHMP consideró, en base a los datos facilitados y las directrices de tratamiento disponibles, que el texto armonizado debía incluir una única inyección diaria de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o dos inyecciones diarias de 100 UI/kg (1 mg/kg) en pacientes con TVP y EP. El CHMP consideró también que el médico era quien debía elegir el régimen tras una evaluación individual que incluyera la valoración del riesgo tromboembólico y el riesgo hemorrágico.

#### *Prevención de la formación de trombos durante la hemodiálisis.*

En cuanto a la posología para esta indicación, la mayor parte de los países indicaron una dosis de enoxaparina de 1 mg/kg y unos pocos países indicaron una dosis más baja para esta indicación. Las dosis estudiadas en los estudios clínicos varían de 0,5 mg/kg a 1,25 mg/kg. El RCP se unificó para indicar que la dosis recomendada aceptada en la mayoría de los países es de 1 mg/kg, lo que está en línea con los datos clínicos y con las recomendaciones de las directrices terapéuticas.

#### *Indicaciones de angina inestable e indicaciones de IMSEST*

No existen diferencias entre países en cuanto al régimen posológico de la enoxaparina (1 mg/kg cada 12 horas mediante inyección subcutánea) en estas indicaciones. No obstante, el CHMP consideró que debía recomendarse el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 75 mg a 325 mg en el RCP para reflejar los datos clínicos y la práctica clínica.

#### *Tratamiento del IMEST agudo*

Se observaron además algunas discrepancias en cuanto a los momentos de administración de la enoxaparina en esta indicación, que se unificaron como parte del procedimiento. El CHMP observó que en la directriz actual de la ESC, se recomienda el uso de AAS en todos los pacientes sin contraindicaciones con una dosis de carga inicial por vía oral de 150-300 mg (en pacientes no tratados anteriormente con aspirina) y una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo con independencia de la estrategia de tratamiento. En cuanto al IMEST, debe mencionarse la dosis más alta administrada el primer día como se utilizó en el estudio ExTRACT-TIMI 25.

#### *Otras poblaciones*

Debido a la información divergente entre los Estados miembros, se hicieron también cambios en otras subsecciones, como la población pediátrica, las personas de edad avanzada y la insuficiencia hepática y renal para reflejar las indicaciones aprobadas y sobre la base de los datos disponibles en esas poblaciones. Se añadieron otras subsecciones para facilitar información sobre el cambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales, así como recomendaciones de administración con anestesia medular/epidural o punción lumbar.

### **Sección 4.3: Contraindicaciones**

Esta sección se armonizó para reflejar de una manera uniforme las contraindicaciones siguientes, no todas las cuales se mencionaban en todos los países de la UE o se mencionaban con terminologías diferentes:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o a sus derivados, incluidas otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM), o a alguno de los excipientes.
- Úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasia maligna con un alto riesgo de hemorragia, cirugía cerebral, medular u oftálmica reciente, confirmación o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales importantes.
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de mediación inmunitaria en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (véase también la sección 4.4).
- Anestesia medular o epidural o anestesia locorregional cuando se utiliza enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (con referencia a la sección 4.4).
- Uso de viales de dosis múltiples que contienen alcohol bencílico en recién nacidos o en neonatos prematuros debido al riesgo de síndrome de jadeo en esta población.

Algunos Estados miembros incluían como contraindicación la insuficiencia renal grave (aclaramiento < 30 ml/min) en las indicaciones terapéuticas, que ahora se ha eliminado como parte del arbitraje basado en los datos disponibles que justifican el uso en esta población. Se ha eliminado también la contraindicación existente anteriormente para la utilización en pacientes con nefropatía terminal (aclaramiento de la creatinina < 15 ml/min) debido a la ausencia de datos de seguridad en esta población que justifique una contraindicación; ahora bien, no se recomienda el uso en esta población, como se explica más abajo.

### **Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han realizado cambios en esta sección para añadir el riesgo de endocarditis infecciosa aguda. Se ha aprobado un texto uniforme sobre la vigilancia del recuento de plaquetas para tener en cuenta las directrices internacionales actuales, con el fin de evitar una vigilancia innecesaria en pacientes con un riesgo bajo de TIH. Se han realizado otros cambios para complementar la información ya contenida en otras partes de la información del producto:

- Disminución de la posología en pacientes con más de 75 años tratados con enoxaparina por infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST).
- Aumento del riesgo de insuficiencia hepática.
- Vigilancia biológica cuidadosa con medición de la actividad anti-Xa en pacientes con insuficiencia renal.
- No se recomienda el uso de enoxaparina en pacientes con nefropatía terminal al no disponerse de datos en esta población aparte de la prevención de la formación de trombos en pacientes con diálisis.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min), al estar significativamente aumentada la exposición a enoxaparina sódica, se recomienda un ajuste de la dosis en los intervalos posológicos terapéuticos y profilácticos;
- Aumento de la posibilidad de hemorragias.
- Se recomienda extrema precaución cuando se utilice en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida por heparina sin anticuerpos circulantes.
- No debe utilizarse para anestesia medular/epidural o punción lumbar durante el tratamiento con enoxaparina.
- Interrupción del tratamiento en caso de necrosis cutánea y vasculitis cutánea.

Finalmente, se ha añadido texto para facilitar la trazabilidad de los medicamentos biológicos. Se han incluido otras secciones como «hiperpotasemia» al no ser un texto uniforme en todos los Estados miembros.

### **Otras secciones del RCP**

Se han armonizado las secciones 4.5 a 6 basándose en la información disponible pertinente, o se ha modificado el texto según la última plantilla del QRD. Estos cambios fueron en su mayor parte de naturaleza técnica y, en consecuencia no se comentan aquí con detalle.

### **Etiquetado**

Las modificaciones realizadas en el RCP se han reflejado en el etiquetado según corresponda; sin embargo, algunas secciones se han dejado en blanco para que sean cumplimentadas en cada país.

### **Prospecto**

Se ha armonizado el prospecto teniendo en cuenta todas las revisiones del RCP relevantes para el prospecto.

### **Comunicación directa a los profesionales sanitarios (CDPS)**

Teniendo en cuenta el riesgo de errores de medicación y la aclaración sobre las indicaciones y contraindicaciones, el CHMP acordó utilizar los siguientes mensajes clave en una comunicación directa a los profesionales sanitarios (CDPS) dirigida a médicos generales, ortopédicos, internistas, cardiólogos, hematólogos, cirujanos, farmacéuticos o enfermeros (u otros profesionales dependiendo del sistema nacional de asistencia sanitaria):

- La concentración de enoxaparina se expresará ahora tanto en unidades internacionales (UI) de actividad anti-Xa como en miligramos (mg): Un mg de enoxaparina sódica equivale a 100 UI de actividad anti-Xa.

Por ejemplo, para las jeringas precargadas de 0,4 ml, la concentración se indicará así:

<Nombre comercial local> 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml > solución inyectable.

- La posología para la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) se ha aclarado como sigue:

La enoxaparina sódica se puede administrar por vía subcutánea:

- o tanto en forma de una inyección diaria única de 150 UI/kg (1,5 mg/kg): utilizada en pacientes sin complicaciones con bajo riesgo de recidiva de ETV,
- o o con dos inyecciones diarias de 100 UI/kg (1 mg/kg): utilizadas en todos los demás pacientes como los pacientes con obesidad, EP sintomática, cáncer, ETV recidivante o trombosis proximal (vena ilíaca).

El régimen deberá ser seleccionado por el médico en base a una evaluación individual que incluirá la valoración del riesgo tromboembólico y el riesgo hemorrágico.

- Se ha eliminado de la información sobre el producto una contraindicación en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) que existía en algunos Estados miembros de la UE; ahora bien, no se recomienda su uso en pacientes con nefropatía terminal (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min), aparte de la prevención de la formación de trombos en pacientes con diálisis.

## **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El alcance del procedimiento de arbitraje fue la armonización de la información sobre el producto.
- Se ha evaluado la información sobre el producto propuesta por los titulares de la autorización de comercialización a partir de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité.
- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado las divergencias identificadas en la notificación para Lovenox y denominaciones asociadas, así como en las secciones restantes de la información sobre el producto.
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto.
- El Comité ha aceptado la información armonizada sobre el producto para Lovenox y denominaciones asociadas.

El CHMP ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto se incluye en el anexo III la información sobre el producto para Lovenox y denominaciones asociadas (ver anexo I).

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de Lovenox y denominaciones asociadas continúa siendo favorable, sujeta a los cambios aprobados en la información sobre el producto y a las condiciones de la autorización de comercialización.