

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

A enoxaparina sódica é uma heparina de baixo peso molecular comercializada sob a designação comercial Lovenox e nomes associados. Este anticoagulante é utilizado no tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas. É administrado por injeção subcutânea ou intravenosa. Lovenox e nomes associados encontra-se autorizado em todos os Estados-Membros (EM) da UE, bem como na Islândia e Noruega.

As principais propriedades farmacológicas da enoxaparina incluem a atividade antifator Xa e antifator IIa (antitrombina), que dependem da sua afinidade de ligação à antitrombina. Lovenox e nomes associados solução injetável está atualmente autorizado em mais de 140 países em todo o mundo, incluindo em todos os Estados-Membros da União Europeia (UE), na Noruega e na Islândia. A primeira autorização de introdução no mercado (AIM) foi concedida em França, em 3 de abril de 1987.

O medicamento encontra-se atualmente registado na UE em concentrações de 100 mg/ml (equivalente a 10 000 UI de anti Xa/ml) em seringas pré-cheias, frascos para injetáveis multidose e ampolas e em concentrações de 150 mg/ml (equivalente a 15 000 UI de anti Xa/ml) em seringas pré-cheias. Estão também autorizados frascos para injetáveis de 100 mg/10 ml e uma caneta de 10 x 40 mg (equivalente a 10 x 4000 UI de anti Xa).

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do medicamento acima mencionado e nomes associados, a França notificou a Agência Europeia de Medicamentos/CHMP relativamente a um procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente ao medicamento acima referido, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional e assim harmonizar as IM divergentes em toda a UE.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

A Informação do Medicamento foi dividida de acordo com as indicações aprovadas para cada um dos medicamentos individuais, da seguinte forma:

- O Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) relacionado com frascos para injetáveis, ampolas e seringas pré-cheias abrangem todas as indicações aprovadas;
- A apresentação de 10 000 UI (100 mg)/10 ml de solução para injeção é utilizada apenas para diálise extracorporal, pelo que apenas esta indicação é abrangida na secção 4.1;
- A apresentação em canetas (10 x 4000 UI (10 x 40 mg)) inclui todas as indicações aprovadas, exceto a diálise extracorporal.

Secção 1 – Nome do medicamento e Secção 2 – Composição qualitativa e quantitativa

A dosagem do medicamento é expressada de modos diferentes nos vários EM, quer em mg ou em UI de atividade antifator Xa.

Por um lado, uma expressão e dosagem em mg são consistentes com as aprovações na maior parte da UE, permitindo tanto a identificação como a distinção entre as diferentes apresentações e favorecendo a facilidade de prescrição, dosagem, dispensa e administração. Por outro lado, outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM) são principalmente expressadas, na maioria dos EM europeus, em termos de UI de atividade anti Xa e não em mg, o que está em linha com a Farmacopeia Europeia (Versão 8.1, 2014), a qual expressa a dosagem das heparinas, incluindo das HBPM, em UI de atividade anti Xa. Dado que a harmonização das expressões de dosagem para uma das opções resultaria em alterações nas práticas estabelecidas em vários países, e dado que isso pode provocar um aumento do risco de erros de medicação, resultando num risco mais elevado de trombozes e hemorragias graves, a redação foi alterada de modo a incluir a dosagem em ambas as unidades (em UI de anti-Xa/ml e o seu equivalente em mg/ml), na embalagem exterior e no acondicionamento primário (seringa) e nas secções 1, 2 e 4.2.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

A secção foi harmonizada para resolver variações na redação exata da profilaxia e indicações de tratamento. Além disso, as indicações não eram as mesmas, dependendo da dosagem do medicamento, e esta questão foi abordada como parte do procedimento de consulta.

Profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) em doentes submetidos a cirurgia

Para a profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) em doentes submetidos a cirurgia, o CHMP considerou que seria relevante rotular a indicação com base no nível de risco trombótico do doente, em linha com as orientações do American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Por conseguinte, a indicação harmonizada refere a profilaxia de doença tromboembólica venosa em doentes submetidos a cirurgia com risco moderado a elevado, particularmente em doentes submetidos a cirurgia ortopédica ou geral, incluindo oncológica.

Profilaxia de TEV em doentes clínicos

A terminologia utilizada na indicação para profilaxia de tromboembolismo venoso em doentes clínicos apresentava variações entre os Estados-Membros. O CHMP teve também em consideração, relativamente a esta indicação, as orientações do ACCP, tendo preferido uma redação mais alinhada com as recomendações atuais da literatura relativas à trombopprofilaxia em doentes clínicos com doença aguda. A redação para a indicação nesta população inclui agora a doença em doentes clínicos com doença aguda (tal como insuficiência cardíaca aguda, insuficiência respiratória, infeções graves ou doenças reumáticas) e mobilidade reduzida com risco aumentado de tromboembolismo venoso.

Tratamento de tromboembolismo venoso profundo

Para o tratamento de tromboembolismo venoso profundo, a redação exata apresentava variações entre os Estados-Membros, tendo o CHMP considerado a harmonização desta indicação de modo a incluir o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP), excluindo EP com probabilidade de necessitar de terapia trombolítica ou cirurgia. A indicação harmonizada baseia-se em orientações de tratamento (Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e ACCP), bem como em dados de ensaios clínicos e da literatura apresentados pelo titular da AIM.

Tratamento de angina instável (AI) e enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI)

O tratamento de AI e NSTEMI não se encontrava autorizado em todos os Estados-Membros em fase anterior à conclusão do presente procedimento de consulta.

Em relação a esta indicação, o CHMP teve em consideração o documento de consenso do comité conjunto ESC/American College of Cardiology quanto à redefinição do enfarte do miocárdio (EM), o qual levou à revisão da definição das síndromes coronárias agudas (SCA) em AI e NSTEMI. O CHMP concordou com a utilização desta definição na rotulagem da enoxaparina, tendo a indicação sido harmonizada de modo a incluir o tratamento de angina instável e NSTEMI, em administração concomitante com ácido acetilsalicílico oral.

Tratamento de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI agudo).

Para o tratamento de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, o CHMP teve em consideração que o estudo fundamental (EXTRACT-TIMI 25) foi realizado em doentes com STEMI agudo que cumpriam os seguintes critérios:

- Doentes sujeitos a gestão clínica (não sujeitos a procedimentos essencialmente invasivos, tais como intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de bypass da artéria coronária (CABG);
- Doentes nos quais uma ICP podia ser realizada a qualquer momento como tratamento de fibrinólise falhada ou tratamento de emergência em caso de enfarte/isquemia do miocárdio recorrente, mas que tinha sido necessário adiar em outras situações, pelo menos, durante 48 horas.

O CHMP adotou uma redação de acordo com os dados clínicos e as orientações de tratamento (grau IIbB nas orientações da ESC de 2012 e orientação da American Heart Association (AHA) de 2011).

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos no circuito de circulação extracorporeal durante a hemodiálise

Com vista à prevenção da formação de coágulos sanguíneos no circuito de circulação extracorporeal durante a hemodiálise, todos os Estados-Membros incluíam esta indicação na IM, exceto os Países Baixos, por ter considerado que os dados de suporte ao esquema de dosagem proposto eram insuficientes na altura da autorização de introdução no mercado inicial. No entanto, não existem outras diferenças fundamentais na indicação para hemodiálise nos RCM nacionais aprovados nos EM da UE. O CHMP considerou manter a indicação em linha com a redação mais comum aprovada nos países.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Em geral, as subsecções de posologia e modo de administração estavam alinhadas com as indicações harmonizadas para a enoxaparina.

Profilaxia de doença tromboembólica venosa

Para esta indicação, em doentes submetidos a cirurgia com risco moderado e grave, o CHMP considerou que o RCM deverá refletir que o risco individual de tromboembolismo dos

doentes pode ser estimado por meio de um modelo de estratificação de risco validado. A dosagem na profilaxia de tromboembolismo venoso em doentes clínicos foi harmonizada de modo a ficar alinhada com as orientações do ACCP.

Tratamento de TVP e embolismo pulmonar EP

No que respeita ao tratamento de TVP e EP, o CHMP, com base nos dados fornecidos e nas orientações de tratamento disponíveis, considerou que a redação harmonizada deveria incluir uma injeção uma vez por dia de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) ou injeções duas vezes por dia de 100 UI/kg (1 mg/kg) para o tratamento de doentes com TVP e EP. O CHMP considerou também que o regime deve ser determinado pelo médico com base numa avaliação individual, incluindo a avaliação do risco de tromboembolismo e do risco de hemorragia.

Prevenção da formação de coágulos sanguíneos no circuito de circulação extracorporeal durante a hemodiálise

Em termos da posologia para esta indicação, a maioria dos países apresentava uma dose de enoxaparina de 1 mg/kg, com poucos países a indicar dosagens mais baixas para esta indicação. As doses avaliadas em estudos clínicos variam entre 0,5 mg/kg e 1,25 mg/kg. O RCM foi harmonizado de modo a referir a dose recomendada de 1 mg/kg como aceite na maioria dos países, o que está em linha com os dados clínicos e com as recomendações das orientações de tratamento.

Indicações de angina instável e NSTEMI

Não existem diferenças entre os países em termos dos regimes de dosagem de enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 horas por injeção subcutânea) nestas indicações. No entanto, o CHMP considerou que, no RCM, deve ser recomendado o ácido acetilsalicílico (AAS) a uma dose entre 75 mg e 325 mg, para estar em linha com os dados clínicos e a prática clínica.

Tratamento de STEMI agudo

Existiam mais algumas discrepâncias em termos do momento de administração da enoxaparina nesta indicação, as quais foram harmonizadas como parte do procedimento. O CHMP teve em consideração que, na orientação atual da ESC, é recomendada a administração de AAS a todos os doentes sem contra-indicações, a uma carga oral inicial com doses de 150–300 mg (em doentes sem experiência prévia de tratamento com aspirina) e uma dose de manutenção de longo prazo de 75–100 mg/dia, independentemente da estratégia de tratamento. No caso do STEMI, deve referir-se a dose mais elevada no primeiro dia, tal como usada no estudo ExTRACT-TIMI 25.

Outras populações

Devido a informações divergentes existentes nos Estados-Membros, foram ainda atualizadas outras subsecções, incluindo a população pediátrica, os idosos, os doentes com insuficiência renal ou hepática, em linha com as indicações acordadas e com base nos dados disponíveis para essas populações. Foram adicionadas mais subsecções para fornecer informações sobre a transição entre a enoxaparina sódica e anticoagulantes orais, bem como recomendações para a administração em caso de anestesia espinal/epidural ou punção lombar.

Secção 4.3 – Contraindicações

Esta secção foi harmonizada para refletir, de modo uniforme, as seguintes contra-indicações, as quais não se encontravam incluídas na totalidade em toda a UE ou eram referidas usando-se terminologias diferentes:

- Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina ou aos seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular (HBPM), ou a qualquer um dos excipientes;
- úlcera gastrointestinal, presença de neoplasia maligna com elevado risco de hemorragia, recente intervenção cirúrgica cerebral, espinal ou oftálmica, suspeita ou diagnóstico de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares intracerebrais ou intraespinais graves;
- História de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) mediada pelo sistema imunitário nos 100 dias anteriores ou na presença de anticorpos em circulação (ver também a secção 4.4);
- anestesia espinal ou epidural ou anestesia regional-local quando a enoxaparina sódica tiver sido utilizada para tratamento nas 24 horas anteriores (com referência para a secção 4.4);
- utilização de frascos para injetáveis multidoses contendo álcool benzílico em recém-nascidos ou bebês prematuros devido ao risco de síndrome de gasping nesta população.

Alguns Estados-Membros incluíam a contra-indicação de insuficiência renal grave (clearance < 30 ml/min) nas indicações terapêuticas, a qual, com base em dados disponíveis que apoiam a utilização do medicamento nesta população, foi eliminada como parte do procedimento de consulta. Uma contra-indicação previamente existente de utilização em doentes com doença renal de fase terminal (clearance de creatinina < 15 ml/min) foi também eliminada devido à insuficiência de dados de segurança nesta população que justifiquem a contra-indicação. No entanto, a utilização nesta população não é recomendada, tal como se refere abaixo.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Foram feitas revisões a esta secção de modo a incluir o risco de endocardite infecciosa aguda. Foi aprovada uma redação consistente sobre a monitorização da contagem de plaquetas, de modo a tomar em consideração as orientações internacionais atuais e a evitar a monitorização desnecessária em doentes com baixo risco de TIH. Foram feitas outras alterações para complementar a informação já presente noutras partes da informação do medicamento:

- redução da dosagem em doentes acima dos 75 anos tratados com enoxaparina para enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI);
- aumento do risco de insuficiência hepática;

- cuidadosa monitorização biológica mediante a medição da atividade anti-Xa em doentes com insuficiência renal;
- a utilização de enoxaparina não é recomendada em doentes com doença renal de fase terminal devido à insuficiência de dados relativos a esta população para além da prevenção da formação de coágulos sanguíneos em doentes sujeitos a diálise;
- em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina de 15-30 ml/min), e uma vez que a exposição à enoxaparina sódica é significativamente aumentada, recomenda-se um ajuste da dosagem para os intervalos de dosagem terapêutica e profilática;
- risco acrescido de hemorragia;
- a utilizar com extrema precaução em doentes com história (> 100 dias) de trombocitopenia induzida por heparina sem presença de anticorpos em circulação;
- não utilizar/realizar anestesia espinal/epidural ou punção lombar durante o tratamento com enoxaparina;
- interromper o tratamento em caso de necrose da pele e vasculite cutânea.

Por fim, foi adicionado um texto com vista à promoção da rastreabilidade de medicamentos biológicos. Foram incluídas outras secções, como “hipercaliemia”, dado que não estavam redigidas de modo uniforme em todos os Estados-Membros.

Outras secções do RCM

As secções 4.5 a 6 foram harmonizadas com base nas informações relevantes disponíveis ou a sua redação foi alterada para ficar em conformidade com o modelo QRD mais recente. Estas alterações foram, principalmente, de natureza técnica, não sendo aqui discutidas em detalhe.

Rotulagem

As alterações introduzidas no RCM foram refletidas consistentemente na rotulagem, quando relevante. Porém, algumas das secções foram deixadas para preenchimento a nível nacional.

Folheto Informativo (FI)

O FI foi harmonizado tendo em consideração todas as revisões do RCM relevantes para o FI.

Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde (DHPC)

Tendo em consideração o risco de erros de medicação e a clarificação quanto às indicações e contraindicações, o CHMP concordou com a utilização das seguintes mensagens-chave na comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC) destinada a médicos de clínica geral, ortopedistas, internistas, cardiologistas, hematologistas, cirurgiões, farmacêuticos, enfermeiros (ou outros, dependendo do sistema nacional de saúde).

- A dosagem de enoxaparina será daqui em diante expressa tanto em unidades internacionais (UI) de atividade anti-Xa como em miligramas (mg): 1 mg de enoxaparina sódica é equivalente a 100 UI de atividade anti-Xa.

Por exemplo, no caso de seringas pré-cheias de 0,4 ml, a dosagem será indicada como:

<Denominação comercial local 4000 UI (40 mg)/0,4 ml> solução injetável.

- A dosagem para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) foi clarificada como se segue:

A enoxaparina sódica pode ser administrada por via subcutânea:

- como injeção uma vez por dia de 150 UI/kg (1,5 mg/kg), a utilizar em doentes sem complicações com risco baixo de recorrência de TEV,
- ou como injeção duas vezes por dia de 100 UI/kg (1 mg/kg), a utilizar em todos os outros doentes, tais como doentes obesos, com EP sintomático, cancro, TEV recorrente ou trombose proximal (veia ilíaca).

O regime de tratamento deve ser determinado pelo médico com base numa avaliação individual, incluindo a avaliação do risco de tromboembolismo e do risco de hemorragia.

- Uma contraindicação para doentes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) existente em alguns Estados-Membros da UE foi retirada da Informação do Medicamento, apesar de a utilização em doentes com doença renal de fase terminal (clearance de creatinina <15 ml/min) não ser recomendada para além da prevenção da formação de coágulos sanguíneos em doentes sujeitos a diálise.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- o âmbito da consulta foi a harmonização da informação do medicamento,
- a informação do medicamento proposta pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi avaliada com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Lovenox e nomes associados, bem como nas secções remanescentes da informação do medicamento,
- o Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM para sustentar a harmonização proposta da informação do medicamento,

- o Comité concordou com uma informação do medicamento harmonizada para Lovenox e nomes associados,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais a Informação do Medicamento se encontra estabelecida no Anexo III para o Lovenox e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício do Lovenox e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e a condição para a autorização de introdução no mercado.