

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

Еноксапарин натрий (*enoxaparin sodium*) е нискомолекулен хепарин, предлаган под наименованията Lovenox и свързани с него имена. Този антикоагулант се използва за лечение и профилактика на тромбоемболични нарушения. Прилага се под формата на подкожна или интравенозна инжекция. Lovenox и свързаните с него имена са разрешени за употреба във всички държави — членки на ЕС, както и в Исландия и Норвегия.

Основните фармакологични свойства на еноксапарин включват действие на антифактор Ха и антифактор IIa (антитромбин), които са зависими от афинитета му на свързване с антитромбин. Инжекционният разтвор на Lovenox и свързаните с него имена понастоящем е одобрен в над 140 държави в света, включително във всички държави — членки на Европейски съюз (ЕС), Норвегия и Исландия. Първото разрешение за употреба (РУ) е издадено във Франция на 3 април 1987 г.

Понастоящем продуктът е регистриран в ЕС в концентрации от 100 mg/ml (еквивалентно на 10 000 IU анти Ха/ml) в предварително напълнени спринцовки, многодозови флакони и ампули, както и от 150 mg/ml (еквивалентно на 15 000 IU анти Ха/ml) в предварително напълнени спринцовки. Разрешени за употреба са също флакони от 100 mg/10 ml и писалка от 10 x 40 mg (еквивалентно на 10 x 4 000 IU анти Ха).

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на горепосочения продукт и свързани с него имена, Франция уведоми CHMP/Европейската агенция по лекарствата за сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО за горепосочения продукт, за да се премахнат различията в разрешената на национално ниво информация за продукта и по този начин да се хармонизират разнородните информации за продукта в ЕС.

## Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Информацията за продукта е разделена по следния начин според показанията, за които са одобрени отделните продукти:

- кратката характеристика на продукта (КХП) и листовката относно флакони, ампули и предварително напълнени спринцовки обхващат всички одобрени показания;
- лекарствената форма 10 000 IU (100 mg)/10 ml инжекционен разтвор се използва само за екстракорпорална диализа и следователно в точка 4.1 се разглежда само този показател;
- лекарствената форма писалка (10 x 4 000 IU (10 x 40 mg)) съдържа всички одобрени показания освен употреба при екстракорпорална диализа.

## Точка 1 — Име на лекарствения продукт и Точка 2 — Качествен и количествен състав

Количеството на активното вещество се изразява по различен начин в отделните държави членки — или в mg, или в IU действие на антифактор Ха.

От една страна, изразяването и дозирането в mg съответства на одобренията в по-голямата част от ЕС и позволява както идентифициране, така и разграничаване на различните лекарствени форми, като в същото време улеснява предписването, дозирането, разпределянето и приложението. От друга страна, останалите нискомолекулни хепарини (НМХ) в повечето държави — членки на ЕС, се изразяват предимно в IU действие на анти Ха, а не в mg, съгласно Европейската фармакопея (версия 8.1, 2014 г.), която изразява количеството на активното вещество на хепарините, включително LWMH, в IU действие на анти Ха. Тъй като хармонизирането в изразяването на количеството на активното вещество

към един от вариантите би довело до промени в установената в няколко държави практика и понеже това може да увеличи риска от лекарствени грешки и да доведе до по-висок риск от тромбоза или масивно кървене, формулировката беше изменена, за да изразява количеството на активното вещество и в двете единици (IU анти Ха/ml и еквивалента му в mg/ml) върху вторичната и първичната опаковка (спринцовка), както и в точки 1, 2 и 4.2.

#### **Точка 4.1 — Терапевтични показания**

Точката беше хармонизирана, за да отразява различията в точната формулировка на показанията за профилактика и лечение. Освен това показанията не са еднакви, а зависят от количеството на активното вещество на продукта, което е посочено в сезирането.

##### *Профилактика на венозна тромбоемболия (ВТЕ) при хирургични пациенти*

Във връзка с профилактиката на венозна тромбоемболия (ВТЕ) при хирургични пациенти СНМР счита, че би било подходящо показанието за риск от тромбоза да се включи в данните върху опаковката на ниво пациент съгласно насоките на Американския колеж по клинична фармация (АССР). Следователно хармонизираното показание гласи профилактика на венозно тромбоемболично заболяване при умерено- и високорискови хирургични пациенти, особено подложените на ортопедична или обща хирургична операция, включително хирургия на рак.

##### *Профилактика на ВТЕ при терапевтични пациенти*

Терминологията, използвана за показанието профилактика на венозна тромбоемболия при терапевтични пациенти, е различна в отделните държави членки. За това показание СНМР също се отнесе към съществуващите насоки на АССР и занапред предпочете формулировка, която по-добре съответства на сегашните препоръки в литературата за тромбопрофилактика при терапевтични пациенти с остро заболяване. Следователно формулировката за показанието в тази популация вече включва болестно състояние при терапевтични пациенти с остро заболяване (напр. остра сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, тежки инфекции или ревматични заболявания) и намалена подвижност, за които има повишен риск от венозна тромбоемболия.

##### *Лечение на дълбока венозна тромбоемболия*

Точната формулировка за лечение на дълбока венозна тромбоемболия е различна в отделните държави членки и СНМР разгледа хармонизиране на показанието, така че да включва лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) освен БЕ, която вероятно изисква тромболитично или хирургично лечение. Хармонизираното показание се основава на насоките за лечение (Европейското дружество по кардиология (ESC) и АССР), както и на данните от клинични проучвания и литературата, представени от ПРУ.

##### *Лечение на нестабилна стенокардия (НС) и миокарден инфаркт без елевация на ST-сегмента (NSTEMI).*

Преди приключването на това сезиране употребата за лечение на НС и NSTEMI не беше разрешена във всички държави членки.

С оглед на това показание СНМР взе предвид консенсусния документ на съвместния комитет на ESC и Американския колеж по кардиология за предефиниране на миокардния инфаркт (МИ), довел до промяна на дефиницията на острите коронарни синдроми (ОКС) до НС и NSTEMI. СНМР прие да използва тази дефиниция в данните върху опаковката на еноксапарин и показанието беше хармонизирано, така че да включва лечение на нестабилна стенокардия и NSTEMI при едновременно приложение с перорално приемана ацетилсалицилова киселина.

##### *Лечение на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI)*

За лечението на остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента CHMP взе предвид, че е проведено основно проучване (ExTRACT-TIMI 25) сред пациенти със STEMI, отговарящи на следните критерии:

- пациенти на медикаментозно лечение (неподложени на предимно инвазивна процедура, например перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) или коронарен байпас след хирургична операция (CABG);
- пациенти, които биха могли да преминат ПКИ по всяко време поради неуспешна фибринолиза или спешно в случай на рецидивираща миокардна исхемия/инфаркт, но в други ситуации е трябвало да бъдат отложени за поне 48 часа.

CHMP прие формулировка, съгласувана с клиничните данни и насоките за лечение (степен IIbV в насоките на ESC от 2012 г., насока на Американската кардиологична асоциация (АНА) от 2011 г.).

#### *Предотвратяване на екстракорпорален тромб по време на хемодиализа*

Показанието за предотвратяване на екстракорпорален тромб по време на хемодиализа присъства в информацията за продукта, разрешена във всички държави членки освен Нидерландия, която счита за недостатъчни данните, използващи схемата на дозиране, предложена по време на първоначалното разрешение за употреба. Няма обаче други важни разлики за показанието при хемодиализа в КХП, одобрени по национална процедура в държавите — членки на ЕС. CHMP реши да запази показанието в съответствие с най-често използваната формулировка, приета в държавите.

#### **Точка 4.2 — Дозировка и начин на приложение**

В общия случай подточките за дозировка и начин на приложение бяха приведени в съответствие с хармонизираните показания за еноксапарин.

#### *Профилактика на венозно тромбоемболично заболяване*

За това показание при умерено- и високорискови хирургични пациенти CHMP счита, че в КХП трябва да отразяват възможността обособеният тромбоемболичен риск за пациентите да се оценява чрез утвърден модел за стратифициране на риска. Дозирането за профилактика на венозна тромбоемболия при терапевтични пациенти беше хармонизирано за съответствие с насоките на АССР.

#### *Лечение на ДВТ и белодробна емболия (БЕ)*

За лечението на ДВТ и БЕ CHMP счита, че въз основа на предоставените данни и наличните насоки за лечение хармонизираната формулировка трябва да включва инжектиране на 150 IU/kg (1,5 mg/kg) веднъж дневно или инжектиране на 100 IU/kg (1 mg/kg) два пъти дневно при пациенти с ДВТ и БЕ. CHMP прие също, че схемата трябва да се избира по преценка на лекаря за всеки отделен пациент, включително оценка на тромбоемболичния риск и други рискове от кървене.

#### *Предотвратяване на образуване на тромби по време на хемодиализа*

От гледна точка на дозировката на еноксапарин за това показание повечето държави посочват доза 1 mg/kg, а някои — по-ниска. Дозите, изследвани в клинични проучвания, варират от 0,5 mg/kg до 1,25 mg/kg. КХП бяха уеднаквени, за да посочват препоръчителната доза 1 mg/kg, приета в повечето държави, което съответства на клиничните данни и препоръките в насоките за лечение.

#### *Показания за нестабилна стенокардия и NSTEMI*

За тези показания няма различия между държавите по отношение на схемата на дозиране на еноксапарин (1 mg/kg на всеки 12 часа чрез подкожно инжектиране). CHMP обаче счита, че в КХП трябва да се препоръчва прием на ацетилсалицилова киселина (АСК) в доза от 75 mg до 325 mg за съответствие с клиничните данни и практика.

#### *Лечение на остър STEMI*

За това показание имаше някои разногласия по отношение на времето за прилагане на еноксапарин, които в хода на процедурата бяха отстранени. CHMP взе предвид, че в настоящите насоки на ESC се препоръчва АСК за всички пациенти без противопоказания при първоначална натоварваща доза 150–300 mg (при пациенти, нелекувани с аспирин) и дългосрочна поддържаща доза 75–100 mg/ден независимо от плана за лечение. За STEMI трябва да се посочи най-високата доза през първия ден, която е използвана в проучването ExTRACT-TIMI 25.

#### *Други популации*

Поради различията в информацията на държавите членки бяха актуализирани и други подточки, включително за педиатрична популация, хора в напреднала възраст, чернодробно и бъбречно увреждане, съгласно приетите показания и въз основа на наличните данни в тези популации. Включени бяха допълнителни подточки, които предоставят информация за преминаване от еноксапарин натрий към перорални антикоагуланти, както и препоръки за приложение при спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция.

### **Точка 4.3 — Противопоказания**

Тази точка беше хармонизирана, за да отразява по съгласуван начин следните противопоказания, не всички от които бяха включени в държавите от ЕС или за които беше използвана различна терминология:

- свръхчувствителност към еноксапарин натрий, хепарин или производните му, включително други нискомолекулни хепарини (НМХ), или към някое от помощните вещества;
- стомашно-чревна язва, наличие на злокачествено новообразувание с висок риск от кървене, скорошна мозъчна, гръбначна или очна операция, известни или подозирани езофагеални варици, артерио-венозни малформации, съдови аневризми или значителни интраспинални или мозъчносъдови аномалии;
- анамнеза за имуномедирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ) през последните 100 дни или при наличие на циркулиращи антитела (вижте също точка 4.4);
- спинална, епидурална или локално-регионална анестезия, когато е използван еноксапарин натрий за лечение през последните 24 часа (с препратка към точка 4.4);
- употреба на многодозови флакони, съдържащи бензилов алкохол, при новородени или преждевременно родени поради риск от синдром на задушаване в тази популация.

В терапевтичните показания за някои държави членки имаше противопоказание за тежко бъбречно увреждане (клирънс < 30 ml/min), което в хода на сезирането беше премахнато въз основа на наличните данни, подкрепящи употребата при тази популация. Премахнато беше и противопоказанието за употреба при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (креатининов клирънс < 15 ml/min) поради недостатъчно данни за безопасност в тази популация, оправдаващи определянето на противопоказание, въпреки че, както е посочено по-долу, употребата при тази популация не е препоръчителна.

#### **Точка 4.4 — Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В тази точка бяха внесени промени, за да се добави рискът от остър инфекциозен ендокардит. Одобрена беше съгласувана формулировка за наблюдение на броя тромбоцити, за да се вземат предвид настоящите международни насоки и да се избегне ненужното наблюдение при пациенти с нисък риск от ХИТ. Направени бяха и други промени, за да се допълни съдържанието, което вече присъства в други части на информацията за продукта:

- намаляване на дозата при пациенти на възраст над 75 години, лекувани с еноксапарин срещу остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI);
- увеличаване на риска от чернодробно увреждане;
- внимателно биологично наблюдение чрез измерване на действието на анти Ха при пациенти с бъбречно увреждане;
- не е препоръчителна употребата на еноксапарин при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване поради недостатъчно данни в тази популация, освен за предотвратяване на образуването на тромби при пациенти на диализа;
- тъй като при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15–30 ml/min) експозицията на еноксапарин натрий е значително по-голяма, препоръчва се коригиране на дозата за терапевтични и профилактични диапазони на дозиране;
- повишен риск от потенциално кървене;
- да се използва изключително внимателно при пациенти с анамнеза (> 100 дни) за хепарин-индуцирана тромбоцитопения без циркулиращи антители;
- да не се извършва спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция по време на лечение с еноксапарин;
- спрете лечението в случай на кожна некроза и кожен васкулит.

Накрая беше добавена формулировка за насърчаване на проследимостта на биологични лекарствени продукти. Включени са и други точки като „хиперкалиемия“, тъй като не бяха еднакво формулирани в отделните държави членки.

#### **Други точки от КХП**

Точките от 4.5 до 6 бяха хармонизирани въз основа на съответна налична информация или изменени съгласно последния шаблон за QRD. По същество тези промени са предимно технически и затова тук не се обсъждат подробно.

#### **Данни върху опаковката**

Промените, въведени в КХП, са последователно отразени в данните върху опаковката, където е приложимо, но някои точки са оставени за попълване на национално ниво.

#### **Листовка:**

Листовката е хармонизирана, като са взети предвид всички свързани с нея редакции на КХП.

#### **Пряка комуникация с медицинските специалисти (DHPC)**

Предвид риска от лекарствени грешки и изясняването на показанията и противопоказанията, CHMP прие да бъдат използвани следните ключови фрази в пряката комуникация с

медицинските специалисти (ДНРС) към общопрактикуващи лекари, ортопеди, интернисти, кардиолози, хематолози, хирурзи, фармацевти, медицински сестри (или други съгласно националната система на здравеопазване):

- Количеството на активното вещество в еноксапарин вече ще се изразява както в международни единици (IU) действие на анти Ха, така и в милиграми (mg): Един mg еноксапарин натрий е еквивалентен на 100 IU действие на анти Ха.

Например за предварително напълнени спринцовки от 0,4 ml количеството на активното вещество ще се представя като:

<Местно наименование> 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml инжекционен разтвор.

- Дозировката при лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) е разяснена по следния начин:

Еноксапарин натрий може да се прилага подкожно:

- или под формата на инжекция веднъж дневно от 150 IU/kg (1,5 mg/kg), използвана при пациенти без усложнения и с малък риск от рецидив на ВТЕ,
- или под формата на инжекции два пъти дневно от 100 IU/kg (1 mg/kg), използвани при всички останали пациенти, например пациенти с наднормено тегло, симптоматична БЕ, рак, рецидивираща ВТЕ или проксимална тромбоза (илиачна вена).

Схемата трябва да се избира по преценка на лекаря за всеки отделен пациент, включително оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене.

- От информацията за продукта е премахнато противопоказанието при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), съществуващо в някои държави — членки на ЕС. Същевременно, употребата при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (креатининов клирънс < 15 ml/min) не се препоръчва освен за предотвратяване на образуването на тромби при пациенти на диализа.

## Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- обхватът на сезирането беше хармонизиран на информацията за продукта;
- информацията за продукта, предложена от притежателите на разрешението за употреба, е оценена въз основа на подадените данни и научното обсъждане в Комитета;
- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът взе предвид различията, установени в уведомлението за Lovenox и свързаните с него имена, както и останалите точки от информацията за продукта;
- Комитетът разгледа съвкупността от предоставените от ПРУ данни в подкрепа на предложеното хармонизиране на информацията за продукта;
- Комитетът прие хармонизираната информацията за Lovenox и свързаните с него имена;

CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, информацията за които е изложена в Приложение III за Lovenox и свързаните с него имена (вж. Приложение I).

Следователно CHMP заключава, че съотношението полза/риск за Lovenox и свързани с него имена остава положително, при условие че се внесат одобрените промени в информацията за продукта и условието в разрешението за употреба.