

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Enoxaparin sodný je nízkomolekulární heparin, který je na trhu k dispozici pod obchodními názvy Lovenox a související názvy. Tento antikoagulační lék se používá k léčbě a profylaxi tromboembolických onemocnění. Podává se formou injekce pod kůži nebo do žíly. Přípravek Lovenox a související názvy je registrován ve všech členských státech EU a také na Islandu a v Norsku.

Mezi hlavní farmakologické vlastnosti enoxaparinu patří účinek proti faktorům Xa a IIa (antitrombin), který závisí na jeho vazebné afinitě na antitrombin. Přípravek Lovenox a související názvy ve formě injekčního roztoku je v současné době schválen ve více než 140 zemích po celém světě, včetně všech členských států Evropské unie (EU) Norska a Islandu. První rozhodnutí o udělení registrace bylo vydáno ve Francii dne 3. dubna 1987.

Přípravek je v současné době v EU registrován ve formě předplněných injekčních stříkaček, vícedávkových injekčních lahviček a ampulek s koncentrací přípravku 100 mg/ml (odpovídá 10 000 IU antifaktoru Xa/ml) a ve formě předplněných injekčních stříkaček s koncentrací 150 mg/ml (odpovídá 15 000 IU antifaktoru Xa/ml). Rovněž jsou registrovány injekční lahvičky s obsahem 100 mg/10 ml a pero s obsahem 10 x 40 mg (odpovídá 10 x 4 000 IU antifaktoru Xa).

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná vnitrostátní rozhodnutí o registraci výše uvedeného přípravku a souvisejících názvů, uvědomila Francie výbor CHMP/Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o předložení výše uvedených přípravků k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi informacemi o přípravku schválenými jednotlivými státy, a různé informace o přípravku tak v rámci EU sjednotit.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Informace o přípravku byly následujícím způsobem rozděleny podle indikací jednotlivých přípravků, pro které jsou schváleny:

- souhrn údajů o přípravku a příbalová informace pro injekční lahvičky, ampulky a předplněné injekční stříkačky se vztahují na všechny schválené indikace,
- injekční roztok s koncentrací 10 000 IU (100 mg)/10 ml se používá pouze pro mimotělní dialýzu, a proto se jedná o jedinou indikaci, která je v bodu 4.1 uvedena,
- přípravek ve formě pera (10 x 4 000 IU (10 x 40 mg)) zahrnuje všechny schválené indikace kromě použití při mimotělní dialýze.

#### **Bod 1 - Název léčivého přípravku a Bod 2 - Kvalitativní a kvantitativní složení**

Síla přípravku je v různých členských státech vyjádřena odlišně, a to buď v mg nebo v IU účinku antifaktoru Xa.

Na jedné straně je vyjádření a dávkování v mg v souladu s registracemi ve většině zemí EU a umožňuje identifikovat a rozlišit různé formy přípravku, což usnadňuje předepisování, dávkování, vydávání a podávání přípravku. Na druhé straně jiné nízkomolekulární hepariny (LMWH) ve většině evropských členských států se vyjadřují především v IU aktivity proti faktorů Xa, a nikoliv v mg, což odpovídá Evropskému lékopisu (verze 8.1, 2014), který sílu heparinů včetně LMWH udává v IU aktivity anti-Xa. Vzhledem k tomu, že by sjednocení možného vyjádření síly bývalo vedlo v několika zemích ke změnám zavedené praxe, a vzhledem k tomu, že tato změna může vést ke zvýšení rizika chyb při podávání léčivého přípravku, které zvyšují riziko trombózy nebo závažného krvácení, bylo znění na vnějším obalu a vnitřním obalu (injekční stříkačka) a v bodech 1, 2 a 4.2 pozměněno tak, že vyjadřuje sílu v obou jednotkách (v IU anti-Xa účinku/ml a jeho odpovídající sílu v mg/ml).

#### **Bod 4.1 – Terapeutické indikace**

Tento bod byl sjednocen za účelem vyřešení rozdílů v přesném znění indikací v profylaxi a léčbě. Kromě toho byly indikace v závislosti na síle přípravku odlišné, což bylo zohledněno v rámci přezkoumání.

##### *Profylaxe žilního tromboembolismu (VTE) u chirurgických pacientů*

S ohledem na profylaxi žilního tromboembolismu (VTE) u chirurgických pacientů výbor CHMP usoudil, že by bylo vhodné v souladu s pokyny Americké společnosti pro klinickou farmacii (ACCP) označit indikaci podle úrovně rizika trombózy u daného pacienta. Sjednocená indikace proto uvádí profylaxi žilní tromboembolické nemoci u chirurgických pacientů se středním až vysokým rizikem, což se týká především pacientů, kteří podstupují ortopedickou operaci nebo operaci v rámci všeobecné chirurgie včetně operace rakoviny.

##### *Profylaxe VTE u pacientů s interním onemocněním*

Terminologie používaná pro indikaci profylaxe žilního tromboembolismu u pacientů s interním onemocněním se v jednotlivých členských státech lišila. Výbor CHMP v případě této indikace rovněž upozornil na současné pokyny ACCP a upřednostnil znění, které odpovídalo současným doporučením pro tromboprofylaxi u akutně nemocných pacientů v literatuře. Znění pro indikaci u této skupiny pacientů proto nyní zahrnuje onemocnění u pacientů s akutním interním onemocněním (například akutní srdeční selhání, respirační insuficience, závažné infekce nebo revmatická onemocnění) a se sníženou pohyblivostí, kteří mají zvýšené riziko vzniku žilní tromboembolické nemoci.

##### *Léčba hluboké žilní tromboembolické nemoci*

Pro léčbu hluboké žilní tromboembolické nemoci se přesné znění v jednotlivých členských státech lišilo a výbor CHMP zvažoval sjednocení indikace s cílem zařadit léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) s výjimkou PE, která by mohla vyžadovat trombolytickou léčbu nebo chirurgický zákrok. Sjednocená indikace se zakládá na doporučeních pro léčbu (Evropské kardiologické společnosti (ESC) a ACCP) a rovněž na údajích z klinické studie a údajích z literatury předložených držitelem rozhodnutí o registraci.

##### *Léčba nestabilní anginy pectoris (UA) a infarktu myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI)*

Před dokončením tohoto předložení záležitosti k přezkoumání nebyla léčba UA a NSTEMI schválena ve všech členských státech.

S ohledem na tuto indikaci výbor CHMP zohlednil souhlasný dokument společného výboru ESC/Americké kardiologické společnosti pro nové definování infarktu myokardu (IM), což vedlo k úpravě definice akutních koronárních syndromů (ACS) na UA a NSTEMI. Výbor CHMP souhlasil s použitím této definice v označení enoxaparínu a indikace byla sjednocena tak, aby zahrnovala léčbu nestabilní anginy pectoris a NSTEMI podávanou současně s perorální kyselinou acetylsalicylovou.

##### *Léčba akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI)*

S ohledem na léčbu akutního infarktu myokardu s elevací ST segmentu výbor CHMP poznamenal, že byla provedena hlavní studie (ExTRACT-TIMI 25) zahrnující pacienty se STEMI, kteří splňují následující kritéria:

– farmakologicky léčení pacienti (kteří nepodstupují primárně invazivní zákrok, jako je perkutánní koronární intervence (PCI) nebo operace koronárního aortálního bypassu (CABG),

Pacienti, u nichž bylo kdykoli možné provést PCI z důvodu neúspěšné fibrinolýzy nebo akutně v případě opětovného výskytu ischemie/infarktu myokardu, ale v jiných situacích musela být odložena alespoň o 48 hodin.

Výbor CHMP přijal znění, které je v souladu s klinickými údaji a pokyny pro léčbu (stupeň IIBB v pokynech ESC 2012, pokyny Americké kardiologické asociace (AHA), 2011).

#### *Prevence tvorby mimotělního trombu během hemodialýzy*

S ohledem na prevenci tvorby mimotělního trombu během hemodialýzy byla tato indikace zahrnuta do informací o přípravku ve všech členských státech s výjimkou Nizozemska, které nepovažovalo údaje o dávkovacím režimu navrženém v době prvního udělení rozhodnutí o registraci za dostatečné. Nicméně pro indikaci u hemodialýzy nebyly ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku schválených v členských státech EU zaznamenány žádné další významné rozdíly. Výbor CHMP zvážil zachování indikace v souladu s nejčastějším zněním schváleným v jednotlivých zemích.

#### **Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání**

Obecně byly dílčí body týkající se dávkování a způsobu podání sjednoceny s harmonizovanými indikacemi enoxaparínu.

#### *Profylaxe žilní tromboembolické nemoci*

Pro tuto indikaci u chirurgických pacientů se středním a vysokým rizikem výbor CHMP usoudil, že souhrn údajů o přípravku by měl odrážet skutečnost, že individuální tromboembolické riziko u pacientů lze odhadnout za použití ověřeného modelu stratifikace rizika. Dávkování v profylaxi žilní tromboembolické nemoci u léčených pacientů by mělo být sjednoceno s pokyny ACCP.

#### *Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)*

S ohledem na léčbu DVT a PE výbor CHMP na základě poskytnutých údajů a dostupných pokynů pro léčbu usoudil, že sjednocené znění by mělo zahrnovat injekci 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávanou jednou denně nebo injekce 100 IU/kg (1 mg/kg) podávané dvakrát denně u pacientů s DVT a PE. Výbor CHMP rovněž usoudil, že režim by měl lékař zvolit na základě individuálního posouzení včetně posouzení tromboembolického rizika a rizika krvácení.

#### *Prevence tvorby trombu při hemodialýze*

Pokud jde o dávkování pro tuto indikaci, většina zemí uvedla pro enoxaparín dávku 1 mg/kg a několik zemí uvedlo pro tuto indikaci dávku nižší. Dávky zkoumané v klinických studiích se pohybují od 0,5 mg/kg do 1,25 mg/kg. Souhrn údajů o přípravku byl sjednocen tak, aby uváděl doporučenou dávku 1 mg/kg schválenou ve většině zemí, která je v souladu s klinickými údaji a pokyny pro léčbu.

#### *Indikace u nestabilní anginy pectoris a NSTEMI*

Mezi jednotlivými zeměmi neexistuje žádný rozdíl, pokud jde o dávkovací režim enoxaparínu (1 mg/kg každých 12 hodin podávaný podkožní injekcí) v těchto indikacích. Nicméně výbor CHMP usoudil, že v souhrnu údajů o přípravku by měla být doporučena kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávce 75 mg až 325 mg, která odpovídá klinickým údajům a klinické praxi.

#### *Léčba akutního STEMI*

S ohledem na načasování podávání enoxaparínu v této indikaci byly zaznamenány některé rozpory, které byly v rámci postupu odstraněny. Výbor CHMP poznamenal, že současné pokyny ESC doporučují kyselinu ASA u všech pacientů bez kontraindikací, a to dlouhodobě bez ohledu na léčebnou strategii, v počáteční perorální zahajovací dávce 150–300 mg (u pacientů, kteří v minulosti neužívali aspirin) a udržovací dávce 75–100 mg/den. V případě STEMI je třeba zmínit vyšší dávku podanou první den, jako v případě studie ExTRACT-TIMI 25.

#### *Ostatní populace pacientů*

Vzhledem k rozdílným informacím mezi jednotlivými členskými státy byly dále aktualizovány rovněž další dílčí body včetně pediatrické populace, starších pacientů, pacientů s poškozením jater nebo

ledvin, a to v souladu se schválenými indikacemi a na základě dostupných údajů pro tyto populace. Byly přidány další dílčí body, které poskytují informace o přechodu mezi enoxaparinem sodným a perorálními antikoagulancii a rovněž doporučení pro podávání přípravku při spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci.

#### **Bod 4.3 – Kontraindikace**

Tento bod byl sjednocen tak, aby jednotným způsobem odrážel následující kontraindikace, z nichž ne všechny byly zahrnuty v rámci celé EU nebo byla použita odlišná terminologie:

- přecitlivělost na enoxaparin sodný, heparin nebo jeho deriváty, včetně ostatních nízkomolekulárních heparinů (LMWH), nebo na jakoukoliv pomocnou látku,
- gastrointestinální vřed, přítomnost zhoubného novotvaru s vysokým rizikem krvácení, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, známé jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní výdutě nebo rozsáhlé intraspinální nebo intracerebrální cévní abnormality,
- anamnéza imunitně zprostředkované trombocytopenie indukované heparinem (HIT) v posledních 100 dnech nebo v přítomnosti cirkulujících protilátek (viz také bod 4.4),
- spinální nebo epidurální anestezie nebo lokoregionální anestezie, pokud se enoxaparin sodný používal pro léčbu během předchozích 24 hodin (s odkazem na bod 4.4),
- použití vícedávkových injekčních lahviček, které obsahují benzylalkohol, u novorozenců nebo předčasně narozených novorozenců kvůli riziku syndromu lapání po dechu u této populace.

V některých členských státech byl přípravek kontraindikován v léčebných indikacích u závažné poruchy funkce ledvin (clearance < 30 ml/min), která byla na základě dostupných údajů podporujících použití přípravku u této populace vyňata v rámci postupu přezkoumání. Dosavadní kontraindikace pro použití u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min) byla rovněž vyňata z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti u této populace, které by tuto kontraindikaci zdůvodňovaly, nicméně – jak je uvedeno níže – používání přípravku se u této populace nedoporučuje.

#### **Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Byla provedena revize tohoto bodu ve smyslu uvedení rizika akutní infekční endokarditidy. S ohledem na sledování počtu krevních destiček bylo schváleno konzistentní znění, aby bylo možné zohlednit současné mezinárodní pokyny s cílem předejít zbytečnému sledování u pacientů s nízkým rizikem HIT. Další změny byly provedeny s cílem doplnit informace, které jsou již součástí jiných bodů informací o přípravku:

- snížení dávkování u pacientů nad 75 let léčených enoxaparinem při infarktu myokardu s elevací ST segmentu (STEMI),
- zvýšení rizika poruchy funkce jater,
- pečlivé biologické sledování měřítka anti-Xa aktivity u pacientů s poruchou ledvin,
- používání enoxaparinu se nedoporučuje u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin vzhledem k chybějícím údajům u této populace s výjimkou prevence tvorby trombu u dialyzovaných pacientů,
- u pacientů se závažnou poruchou ledvin (clearance kreatininu 15–30 ml/min) se vzhledem k tomu, že se významně zvyšuje expozice enoxaparinu sodnému, doporučuje úprava dávkování na terapeutické a profylaktické rozmezí dávek,
- zvýšená pravděpodobnost možného krvácení,

- má být používán s extrémní opatrností u pacientů s anamnézou (> 100 dnů) heparinem indukované trombocytopenie bez cirkulujících protilátek,
- během léčby enoxaparinem neprovádět spinální/epidurální anestezii nebo lumbální punkci,
- přerušit léčbu v případě nekrózy kůže a kožní vaskulitidy.

Nakonec byla přidána formulace na podporu sledovatelnosti biologických léčivých přípravků. Byly přidány další body jako „hyperkalémie“ vzhledem k tomu, že v jednotlivých členských státech nebyla jejich formulace jednotná.

#### **Další body souhrnu údajů o přípravku**

Body 4.5 až 6 byly sjednoceny na základě odpovídajících dostupných informací nebo pozměněny na základě nejnovější šablony pracovní skupiny QRD. Tyto změny byly většinou technické povahy, a proto zde nejsou podrobně uvedeny.

#### **Označení na obalu**

V příslušných částech označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně některé body byly ponechány k dokončení na vnitrostátní úrovni.

#### **Příbalová informace**

Příbalová informace byla sjednocena s přihlédnutím ke všem revizím souhrnu údajů o přípravku, které jsou relevantní pro příbalovou informaci.

#### **Přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům (DHPC)**

S přihlédnutím k riziku chyb při podávání léčivého přípravku a vysvětlení ohledně indikací a kontraindikací výbor CHMP souhlasil, aby byly v přímém sdělení zdravotnickým pracovníkům (DHPC) určeném praktickým lékařům, ortopedům, internistům, kardiologům, hematologům, chirurgům, lékárníkům, zdravotním sestrám (nebo dalším v závislosti na vnitrostátním systému zdravotní péče) použity následující klíčové informace:

- Síla enoxaparinu bude nyní vyjádřena jak v mezinárodních jednotkách (IU) anti-Xa účinku, tak v miligramech (mg): Jeden mg enoxaparinu sodného odpovídá 100 IU anti-Xa účinku.  
Například v případě předplněných injekčních stříkaček o obsahu 0,4 ml bude síla vyjádřena jako:  
<Místní obchodní název> 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekční roztok.
- Dávkování při léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) bylo stanoveno následovně:  
Enoxaparin sodný lze podávat subkutánně:
  - buď injekcí 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednou denně: používá se u nekomplikovaných pacientů s nízkým rizikem recidivy VTE,
  - nebo injekcí 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denně: používá se u všech ostatních pacientů, jako jsou pacienti s obezitou, se symptomatickou PE, rakovinou, recidivující VTE nebo proximální (vena iliaca) trombózou.

Režim by měl lékař zvolit na základě individuálního posouzení, včetně posouzení tromboembolického rizika a rizika krvácení.

- Kontraindikace u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), která se v některých členských státech EU uplatňovala, byla odstraněna z informací o přípravku, nicméně používání u pacientů s terminálním onemocněním ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min) se nedoporučuje s výjimkou prevence tvorby trombu u dialyzovaných pacientů.

## **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k těmto důvodům:

- předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení informací o přípravku,
- informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sděleních pro přípravek Lovenox a související názvy a rovněž zbývající body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku,
- výbor schválil sjednocené znění informací o přípravku pro přípravek Lovenox a související názvy,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Lovenox a souvisejících názvů (viz Příloha I), přičemž informace o přípravku jsou uvedeny v Příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Lovenox a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a podmínkách udělení rozhodnutí o registraci.