

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Enoxaparinatrium er et heparin med lav molekylvægt, der markedsføres under handelsnavnene Lovenox og relaterede navne. Dette antikoagulans anvendes til behandling og profylakse af tromboemboliske lidelser. Det gives ved subkutan eller intravenøs injektion. Lovenox og relaterede navne er godkendt i alle EU's medlemsstater og i Island og Norge.

Blandt enoxaparins vigtigste farmakologiske egenskaber er antifaktor Xa og antifaktor IIa (antitrombin)-aktiviteten, der beror på bindingsaffiniteten til antitrombin. Lovenox og relaterede navne, injektionsvæske, opløsning, er aktuelt godkendt i over 140 lande verden over, herunder alle medlemsstater i Den Europæiske Union (EU) samt Norge og Island. Den første markedsføringstilladelse blev udstedt i Frankrig den 3. april 1987.

Lægemidlet er på nuværende tidspunkt registreret i EU i koncentrationerne 100 mg/ml (ækvivalent med 10 000 IE antiXa/ml) i fyldte sprøjter, flerdosis hætteglas og ampuller, samt 150 mg/ml (ækvivalent med 15 000 IE antiXa/ml) i fyldte sprøjter. Derudover er hætteglas med 100 mg/10 ml og en pen med 10 x 40 mg (ækvivalent med 10 x 4 000 IE antiXa) godkendt.

På grund af de divergerende nationale afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af ovenstående lægemiddel og relaterede navne, foretog Frankrig en anmeldelse til CHMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur af en indbringelse i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for ovennævnte lægemiddel for at få ophævet divergenserne mellem de nationalt godkendte produktinformationer og dermed harmonisere dem i EU.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Produktinformationen blev opstillet på følgende måde efter de indikationer, de enkelte lægemidler er godkendt til:

- produktresuméet og indlægssedlen for hætteglas, ampuller og fyldte sprøjter omfatter alle godkendte indikationer,
- pakningen med 10 000 IE (100 mg)/10 ml injektionsvæske, opløsning, anvendes kun til ekstrakorporal dialyse, hvorfor kun denne indikation dækkes af punkt 4.1,
- pakningen med pen (10 x 4 000 IE (10x 40 mg)) omfatter alle godkendte indikationer bortset fra ekstrakorporal dialyse

Punkt 1 – Lægemidlets navn og Punkt 2 – Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Lægemidlets styrke angives forskelligt i de forskellige medlemsstater, enten som mg eller som aktivitet i IE antifaktor Xa.

På den ene side er doseringsangivelse i mg i overensstemmelse med godkendelserne i størstedelen af EU og gør det muligt både at identificere og skelne mellem forskellige pakninger, samtidig med at det letter ordinerings, dosering, dispensering og administration. På den anden side angives styrken af hepariner med lav molekylvægt (LMWH) i de fleste EU-medlemsstater hovedsagelig i IE anti-Xa-aktivitet og ikke i mg, hvilket er i overensstemmelse med ph. eur. (version 8.1, 2014), som angiver styrken af hepariner, herunder LWMH, i IE anti-Xa-aktivitet. Harmonisering af styrkeangivelsen i form af en af disse muligheder ville i flere lande betyde ændring af den nuværende praksis. Dette kan øge risikoen for medicineringsfejl og dermed for trombose eller større blødninger; ordlyden er derfor ændret, så styrken angives i begge enheder (IE anti-Xa/ml og det tilsvarende antal mg/ml) på yderkartonen og den indre emballage (sprøjte) og i punkt 1, 2 og 4.2.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Dette punkt blev harmoniseret af hensyn til forskellene i den nøjagtige ordlyd af indikationerne til profylakse og behandling. Indikationerne var desuden ikke de samme afhængigt af lægemidlets styrke, hvilket blev behandlet som led i indbringelsen.

Profylakse af venøs tromboembolisme (VTE) hos operationspatienter

For profylakse af venøs tromboembolisme (VTE) hos operationspatienter fandt CHMP, at det ville være relevant at angive indikationen i henhold til patientens tromboserisiko efter retningslinjerne fra American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Den harmoniserede indikation angiver derfor profylakse af venøse tromboembolisk sygdom hos operationspatienter med moderat og høj risiko, navnlig ved ortopædkirurgi eller almen kirurgi, herunder kræftoperationer.

Profylakse af VTE hos medicinske patienter

Der var forskelle i medlemsstaternes terminologi for indikationen profylakse af venøs tromboembolisme hos medicinske patienter. Også for denne indikation henviste CHMP til de gældende ACCP-retningslinjer og foretrak en ordlyd, der stemmer bedre overens med de nuværende anbefalinger for tromboproylakse hos akut syge medicinske patienter i litteraturen. Ordlyden af indikationen hos denne population omfatter nu sygdom hos medicinske patienter med akut sygdom (såsom akut hjertesvigt, respirationsinsufficiens, svære infektioner eller reumatiske sygdomme) og nedsat mobilitet med øget risiko for venøs tromboembolisme.

Behandling af dyb venøs tromboembolisme

For behandling af dyb venøs tromboembolisme afveg den nøjagtige ordlyd af indikationen mellem medlemsstaterne, og CHMP overvejede at harmonisere den til at omfatte behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli, herunder lungeemboli, der kan forventes at kræve trombolytisk behandling eller operation. Den harmoniserede indikation er baseret på behandlingsretningslinjer (European Society of Cardiology (ESC), og ACCP) samt kliniske undersøgelser og litteraturdata forelagt af markedsføringstilladelsesindehaveren.

Behandling af ustabil angina (UA) og myokardieinfarkt uden elevation af ST-segmentet (NSTEMI)

Behandling af UA og NSTEMI var ikke godkendt i alle medlemsstater før færdigbehandlingen af denne indbringelse.

I forbindelse med denne indikation noterede CHMP sig konsensusdokumentet fra Joint ESC/American College of Cardiology Committee med henblik på omdefinering af myokardieinfarkt (MI), hvorved definitionen af akutte koronarsyndromer blev revideret til UA og NSTEMI. CHMP vedtog at anvende denne definition i mærkningen på enoxaparin, og indikationen blev harmoniseret til at omfatte behandling af ustabil angina og NSTEMI ved administration sammen med oral acetylsalicylsyre.

Behandling af akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet (STEMI)

Vedrørende behandling af akut myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet bemærkede CHMP, at hovedundersøgelsen (ExTRACT-TIMI 25) blev udført hos STEMI-patienter, der opfyldte følgende kriterier:

- patienter, der behandlede medicinsk (uden at undergå en primært invasiv procedure, såsom perkutan koronarintervention (PCI) eller koronar bypass-operation (CABG))
- patienter, hos hvem PCI kunne blive aktuelt når som helst ved svigtende fibrinolyse eller akut recidiverende myokardieiskæmi/myokardieinfarkt, men havde måttet udskydes i andre situationer i mindst 48 timer.

CHMP vedtog en ordlyd, der er i overensstemmelse med de kliniske data og behandlingsretningslinjer (grad IIbB i ESC-retningslinjerne fra 2012, og 2011-retningslinjen fra American Heart Association (AHA)).

Forebyggelse af ekstrakorporal trombe under hæmodialyse

Indikationen forebyggelse af ekstrakorporal trombedannelse under hæmodialyse var omfattet af produktinformationen i alle medlemsstater bortset fra Nederlandene, som på tidspunktet for den oprindelige markedsføringstilladelse ikke fandt dataene tilstrækkelige i forhold til det foreslåede doserings-skema. For indikationen hæmodialyse er der imidlertid ikke yderligere vigtige forskelle mellem de nationale produktresuméer i EU's medlemsstater. CHMP overvejede at holde indikationen i overensstemmelse med den hyppigste ordlyd, der accepteres i landene.

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Underpunkterne om dosering og administration blev overordnet rettet ind efter de harmoniserede indikationer for enoxaparin.

Profylakse af venøs tromboembolisk sygdom

Vedrørende denne indikation hos operationspatienter med moderat og høj risiko fandt CHMP, at produktresuméet burde afspejle, at patientens individuelle tromboemboliske risiko kan vurderes ved hjælp af en valideret risikostratificeringsmodel. Doseringen ved profylakse af venøs tromboembolisme hos medicinske patienter blev harmoniseret i henhold til ACCP-retningslinjerne.

Behandling af DVT og lungeemboli

Vedrørende behandling af DVT og lungeemboli fandt CHMP på grundlag af de forelagte data og de tilgængelige behandlingsretningslinjer, at den harmoniserede ordlyd burde bestå i en daglig engangsdosis med injektion af 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller to daglige injektioner af 100 IE/kg (1 mg/kg) til patienter med DVT eller lungeemboli. CHMP fandt desuden, at lægen burde vælge dosisregime ud fra en individuel vurdering, herunder vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen.

Forebyggelse af trombedannelse under hæmodialyse

Til denne indikation angav de fleste af landene en enoxaparin-dosis på 1 mg/kg, mens enkelte lande angav lavere dosis. De kliniske undersøgelser har omfattet doser mellem 0,5 mg/kg og 1,25 mg/kg. Produktresuméet blev rettet ind, så det angiver den anbefalede dosis på 1 mg/kg, som er godkendt i de fleste lande og er i overensstemmelse med de kliniske data og med anbefalingerne i behandlingsvejledninger.

Indikationerne ustabil angina og NSTEMI

Der er ingen forskelle mellem landene i dosisregimet for enoxaparin (1 mg/kg subkutant hver 12. time) til disse indikationer. CHMP fandt imidlertid, at produktresuméet burde anbefale acetylsalicylsyre, 75 mg til 325 mg, i overensstemmelse med de kliniske data og klinisk praksis.

Behandling af akut STEMI

Hvad angår administrationstidspunktet for enoxaparin ved denne indikation var der visse yderligere uoverensstemmelser, der blev ophævet som led i proceduren. CHMP bemærkede, at de gældende ESC-retningslinjer anbefaler acetylsalicylsyre til alle patienter uden kontraindikationer med en initialdosis på 150-300 mg (hos ikke tidligere acetylsalicylsyre-behandlede patienter) og en vedligeholdende langtidsdosis på 75-100 mg/dag, uanset behandlingsstrategien. For STEMI bør nævnes den højere dosis på førstedagen, som er anvendt i ExTRACT-TIMI 25-undersøgelsen.

Andre populationer

På grund af divergenser mellem oplysningerne i medlemsstaterne blev der også ajourført andre underpunkter, herunder pædiatrisk population, ældre og nedsat lever- og nyrefunktion, i overensstemmelse med de vedtagne indikationer og baseret på de foreliggende data for disse populationer. Der blev tilføjet yderligere underpunkter med information om skift mellem enoxaparinatrium og orale antikoagulantia samt anbefalinger vedrørende administration ved spinalanæstesi/epiduralanæstesi og lumbalpunktur.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Dette punkt blev harmoniseret, så det på ensartet måde afspejler følgende kontraindikationer, hvoraf ikke alle var inkluderet i hele EU, eller der var forskelle i terminologi:

- overfølsomhed over for enoxaparinatrium, heparin eller derivater heraf, herunder andre hepariner med lav molekylvægt (LMWH) eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- gastrointestinalt ulcus, malign neoplasme med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi, kendte esofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer og større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter
- anamnese med immunmedieret heparininduceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage, eller tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer (se også punkt 4.4)
- spinalanæstesi eller epidural anæstesi eller locoregional anæstesi, når enoxaparinatrium anvendes til behandling de foregående 24 timer (med henvisning til punkt 4.4)
- anvendelse af flerdosishætteglas indeholdende benzylalkohol hos nyfødte eller præmature nyfødte på grund af risikoen for gasping syndrom hos denne population

I nogle medlemsstater var svært nedsat nyrefunktion (clearance < 30 ml/min.) kontraindikation ved de terapeutiske indikationer; ved indbringelsesproceduren er dette slettet på grundlag af foreliggende data, der underbygger anvendelsen hos denne population. En tidligere kontraindikation ved anvendelse hos patienter med terminal nyresygdom (kreatininclearance <15 ml/min) blev ligeledes slettet, da der manglede sikkerhedsdata hos denne population som begrundelse for en kontraindikation; dog frarådes anvendelse hos denne population som omhandlet nedenfor.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette punkt blev revideret med tilføjelse af risikoen for akut infektiøs endokarditis. Der er godkendt en ensartet ordlyd om overvågning af trombocytital for at tage de aktuelle internationale retningslinjer i betragtninger med henblik på undgåelse af unødigt overvågning hos patienter med lav risiko for HIT. Andre af de foretagne ændringer supplerer oplysningerne i andre dele af produktinformationen:

- nedsættelse af doseringen til patienter, der er over 75 år og behandles med enoxaparin for myokardieinfarkt med elevation af ST-segmentet (STEMI)
- forhøjet risiko for nedsat leverfunktion
- nøje biologisk overvågning med måling af anti-Xa-aktivitet hos patienter med nedsat nyrefunktion
- anvendelse af enoxaparin frarådes hos patienter med terminal nyresygdom på grund af manglende data hos denne population, bortset fra forebyggelse af trombedannelse hos dialysepatienter

- hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) anbefales dosisjustering ved terapeutiske og profylaktiske dosisregimer, da eksponeringen for enoxaparinnatrium er betydeligt øget
- øget blødningsrisiko
- yderste forsigtighed skal udvises hos patienter med tidligere (>100 dage) heparininduceret trombocytopeni uden cirkulerende antistoffer
- under behandling med enoxaparin må der ikke foretages spinalanæstesi/epiduralanæstesi eller lumbalpunktur
- behandlingen skal seponeres ved optræden af hudnekrose og kutan vaskulitis

Endelig blev der tilføjet en ordlyd til af sporbarheden af biologiske lægemidler. Andre punkter såsom "hyperkaliæmi" blev omfattet, da ordlyden heraf ikke var ensartet i medlemsstaterne.

Andre punkter i produktresuméet

Punkt 4.5 til 6 er harmoniseret på grundlag af de foreliggende oplysninger eller rettet efter den seneste QRD-skabelon. Disse ændringer var hovedsagelig af teknisk art og omtales derfor ikke i detaljer her.

Etikettering

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen i relevant omfang, dog blev de fleste punkter overladt til national udarbejdelse.

Indlægsseddel

Indlægssedlen er harmoniseret under hensyntagen til alle ændringer af produktresuméet med relevans for indlægssedlen.

Direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC)

I betragtning af risikoen for medicineringsfejl og for at præcisere indikationer og kontraindikationer vedtog CHMP følgende hovedpunkter i en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) til praktiserende læger, ortopædkirurger, internmedicinere, kardiologer, hæmatologer, kirurger, farmaceuter, sygeplejersker (eller andre, alt efter det nationale sundhedssystem):

- Styrken af enoxaparin vil nu blive angivet både i internationale enheder (IE) anti-Xa-aktivitet og i mg: 1 mg enoxaparinnatrium svarer til 100 IE anti-Xa-aktivitet.

For fyldte sprøjter på 0,4 ml vil styrken f.eks. blive angivet således:

<Lokalt særnavn> 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injektionsvæske, opløsning.

- Doseringen ved behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli er blevet præciseret således:

Enoxaparinnatrium kan administreres subkutant:

- enten som én injektion dagligt af 150 IE/kg (1,5 mg/kg): anvendes hos patienter uden komplikationer med lav risiko for recidiv af VTE
- eller som to daglige injektioner af 100 IE/kg (1 mg/kg): anvendes til alle andre patienter såsom adipøse patienter, patienter med symptomatisk lungeemboli, kræft, recidiverende VTE eller proksimal trombose (vena iliaca)

dosisregimet bør vælges af lægen efter en individuel vurdering, herunder vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen

- I nogle medlemsstater var der kontraindikation ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min); denne er slettet fra produktinformationen, men anvendelse frarådes hos patienter med terminal nyresygdom (kreatininclearance < 15 ml/min) ud over forebyggelse af trombedannelse hos dialysepatienter.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen vedrører harmonisering af produktinformationen,
- den af markedsføringstilladelsesindehaverne foreslåede produktinformation er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og den videnskabelige drøftelse i udvalget,
- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF,
- udvalget behandlede de divergenser, der var konstateret i anmeldelsen vedrørende Lovenox og relaterede navne samt de øvrige punkter i produktinformationen,
- udvalget gennemgik alle data, som markedsføringstilladelsesindehaveren havde forelagt til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen,
- udvalget vedtog en harmoniseret produktinformation for Lovenox og relaterede navne,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktinformationen fremgår af bilag III for Lovenox og relaterede navne (se bilag I),

konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Lovenox og relaterede navne fortsat er positivt, forudsat at de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.