

## **Anhang II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Enoxaparin-Natrium ist ein niedermolekulares Heparin, das unter den Handelsnamen Lovenox und zugehörigen Bezeichnungen vertrieben wird. Dieser Gerinnungshemmer wird zur Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt. Er wird als Injektion unter die Haut oder intravenös verabreicht. Lovenox und zugehörige Bezeichnungen sind in allen EU-Mitgliedstaaten (MS) sowie in Island und in Norwegen zugelassen.

Die grundlegenden pharmakologischen Eigenschaften von Enoxaparin umfassen eine Anti-Faktor-Xa- und Anti-Faktor-IIa-(Antithrombin)-Aktivität und sind von seiner Bindungsaffinität zu Antithrombin abhängig. Lovenox (und zugehörige Bezeichnungen) Lösung zur Injektion ist derzeit in mehr als 140 Ländern weltweit, einschließlich aller EU-Mitgliedstaaten sowie Norwegen und Island, zugelassen. Die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde am 3. April 1987 in Frankreich erteilt.

Das Produkt ist derzeit in der EU unter der Konzentration 100 mg/ml (entspricht 10 000 IU Anti-Xa/ml) in Fertigspritzen, Multidosis-Fläschchen und Ampullen registriert sowie unter der Konzentration 150 mg/ml (entspricht 15 000 IU Anti-Xa/ml) in Fertigspritzen. Fläschchen mit 100 mg/10 ml und ein Pen mit 10 x 40 mg (entspricht 10 x 4 000 IU Anti-Xa) sind ebenfalls zugelassen.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Zulassung der oben genannten Arzneimittel (und ihrer zugehörigen Bezeichnungen) setzte Frankreich den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)/die Europäische Arzneimittel-Agentur von einem Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Produktinformationen (PI) zu beseitigen und so die voneinander abweichenden Produktinformationen in der gesamten EU zu harmonisieren.

## **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP**

Die Produktinformationen waren, entsprechend den Indikationen für die einzelnen Produkte zugelassenen sind, wie folgt aufgliedert:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage zu Fläschchen, Ampullen und Fertigspritzen umfassen alle zugelassenen Indikationen,
- Die Darreichung als 10 000 IU (100 mg)/10 ml Lösung zur Injektion wird nur bei der extrakorporalen Dialyse angewandt und somit wird nur diese Indikation von Abschnitt 4.1 umfasst,
- Die Darreichung als Pen (10 x 4 000 IU (10x 40 mg)) enthält alle zugelassenen Indikationen außer die Anwendung bei der extrakorporalen Dialyse.

## **Abschnitt 1 – Bezeichnung des Arzneimittels und Abschnitt 2 – Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Die Stärke des Produkts wird in den verschiedenen Mitgliedstaaten unterschiedlich ausgedrückt, nämlich entweder in mg oder in IU der Aktivität des Anti-Faktors Xa.

Einerseits steht eine Angabe und Dosierung in mg in Einklang mit der Zulassung in der Mehrheit der EU-Mitgliedstaaten und erlaubt sowohl die Identifizierung von als auch die Unterscheidbarkeit zwischen unterschiedlichen Darreichungen und begünstigt zugleich eine einfache Verschreibung,

Dosierung, Ausgabe und Verabreichung. Andererseits werden andere niedermolekulare Heparine in den meisten europäischen Mitgliedstaaten vorwiegend in IU der Aktivität des Anti-Faktors Xa ausgedrückt und nicht in mg, was dem Europäischen Arzneibuch (Version 8.1, 2014) entspricht, worin die Stärke von Heparinen, einschließlich niedermolekularer Heparine, in IU der Aktivität des Anti-Faktors Xa ausgedrückt werden. Da eine Harmonisierung der Angabe der Stärke zugunsten einer der Optionen zu einer Änderung der bewährten Praktiken in mehreren Ländern geführt hätte und da dies das Risiko von Medikationsfehlern erhöhen könnte, die zu einem höheren Risiko einer Thrombose oder einer schweren Blutung führen könnten, wurde der Wortlaut so angepasst, dass die Stärke auf dem Umkarton und dem Behältnis (Spritzen) und in den Abschnitten 1, 2, und 4.2 in beiden Einheiten ausgedrückt wird (in IU Anti-Xa/ml und in der Entsprechung in mg/ml).

#### **Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete**

Der Abschnitt wurde harmonisiert, um die Unterschiede in der exakten Formulierung der Indikationen zur Prophylaxe und zur Behandlung zu klären. Darüber hinaus waren die Indikationen je nach Stärke des Produkts nicht identisch, was als Teil des Befassungsverfahrens geklärt wurde.

##### *Prophylaxe einer venösen Thromboembolie bei chirurgischen Patienten*

Der CHMP war der Ansicht, dass es für die Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) bei chirurgischen Patienten relevant sei, die Indikation gemäß dem Thromboserisikoniveau des Patienten anzugeben, was den Leitlinien des American College of Clinical Pharmacy (ACCP) entspricht. Die harmonisierte Indikation nennt daher die Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Krankheit bei chirurgischen Patienten mit mäßigem und hohem Risiko, insbesondere jene, die sich einer orthopädischen oder allgemeinen Operation, einschließlich Krebsoperationen, unterziehen.

##### *Prophylaxe einer VTE bei medizinischen Patienten*

Die für die Indikation „Prophylaxe einer venösen Thromboembolie bei medizinischen Patienten“ verwendete Terminologie unterschied sich in den Mitgliedstaaten. Der CHMP verwies für diese Indikation auch auf die bestehenden ACCP-Leitlinien und bevorzugte darüber hinaus eine Formulierung, die stärker in Einklang mit den derzeitigen Empfehlungen der Literatur zur Thromboprophylaxe bei akut erkrankten Patienten ist. Der Wortlaut für die Indikation in dieser Population beinhaltet deshalb nun Krankheit bei medizinischen Patienten mit akuter Erkrankung (z. B. akute Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, schwere Infektionen oder rheumatische Erkrankungen) und Mobilitätseinschränkung bei erhöhtem Risiko einer venösen Thromboembolie.

##### *Behandlung einer tiefen venösen Thromboembolie*

Der genaue Wortlaut zur Behandlung einer tiefen venösen Thromboembolie unterschied sich zwischen den Mitgliedstaaten, und der CHMP erwog eine Harmonisierung der Indikation, um die Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) und einer Lungenembolie (LE) miteinzubeziehen, ausschließlich einer LE, die wahrscheinlich eine Thrombolysetherapie oder Operation erfordert. Die harmonisierte Indikation basiert auf den Behandlungsleitlinien (Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und ACCP) sowie auf klinischen Studien und Literaturdaten, die der Inhaber der Genehmigung vorlegte.

##### *Behandlung einer instabilen Angina (IAP) und eines Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI)*

Die Behandlung einer IAP und eines NSTEMI war vor Finalisierung dieses Befassungsverfahrens nicht in allen Mitgliedstaaten zugelassen.

Angesichts dieser Indikation nimmt der CHMP ein Konsensdokument des gemeinsamen Komitees von ESC/American College of Cardiology zur Neubestimmung eines Myokardinfarkts (MI) zur Kenntnis, was zu einer Überarbeitung der Definition von akuten Koronarsyndromen (ACS) als IAP und NSTEMI führte. Der CHMP kam überein, diese Definition bei der Etikettierung von Enoxaparin zu verwenden, und die Indikation wurde dahingehend harmonisiert, dass die Behandlung einer instabilen Angina und eines NSTEMI bei gleichzeitiger Verabreichung von oraler Acetylsalicylsäure miteinbezogen werden.

#### *Behandlung eines akuten ST-Strecken-Hebungsinfarkts (STEMI)*

Der CHMP wies darauf hin, dass die zulassungsrelevante Studie (ExTRACT-TIMI 25) zur Behandlung eines akuten ST-Strecken-Hebungsinfarkts an STEMI-Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, durchgeführt wurde:

- medizinisch geleitete Patienten (die keinem primär invasiven Verfahren, wie z. B. perkutaner Koronarintervention (PCI) oder koronarer Bypass-Operation (CABG), unterzogen werden);

Patienten, an denen aufgrund einer fehlgeschlagenen Fibrinolyse jederzeit, oder im Falle von rezidivierender/m Myokardischämie/-infarkt dringend, eine PCI durchgeführt werden konnte, die aber in anderen Fällen für mindestens 48 Stunden aufgeschoben werden musste.

Der CHMP übernahm eine Formulierung, die mit den klinischen Daten und den Behandlungsleitlinien (Grad IIbB der ESC-Leitlinien 2012, American Heart Association (AHA) Leitlinie 2011) übereinstimmen.

#### *Prävention eines extrakorporalen Thrombus während der Hämodialyse*

Was die Prävention eines extrakorporalen Thrombus während der Hämodialyse betrifft, so hatten alle Mitgliedstaaten diese Indikation in der Produktinformation, mit Ausnahme der Niederlande, die die Daten zum vorgeschlagenen Dosierungsschema zum Zeitpunkt der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen als nicht zureichend erachteten. Es bestehen jedoch keine weiteren wichtigen Unterschiede hinsichtlich der Hämodialyse-Indikation in der nationalen, in den EU-Mitgliedstaaten zugelassenen Fachinformation. Der CHMP war der Ansicht, dass die Indikation im Einklang mit dem in den Ländern gebräuchlichsten akzeptierten Wortlaut zu belassen sei.

## **Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung**

Im Allgemeinen wurden die Unterabschnitte zur Dosierung und Art der Anwendung an die harmonisierten Indikationen für Enoxaparin angepasst.

#### *Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung*

Der CHMP war der Ansicht, dass die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für diese Indikation bei chirurgischen Patienten mit einem mäßigen und hohen Risiko widerspiegeln sollte, dass das individuelle thromboembolische Risiko für Patienten mittels eines validierten Risikostratifizierungsmodells abgeschätzt werden kann. Die Dosierung bei der Prophylaxe einer venösen thromboembolischen Erkrankung bei medizinischen Patienten wurde harmonisiert, um den Leitlinien des ACCP zu entsprechen.

#### *Behandlung einer TVT und einer Lungenembolie (LE)*

Ausgehend von den vorgelegten Daten und den verfügbaren Behandlungsleitlinien kam der CHMP zur Ansicht, dass der harmonisierte Wortlaut zur Behandlung einer TVT und einer LE eine einmal tägliche Injektion von 150 IU/kg (1,5 mg/kg) oder eine zweimal tägliche Injektion von 100 IU/kg (1 mg/kg) bei Patienten mit TVT und LE umfassen sollte. Der CHMP war ebenfalls der Ansicht, dass

das Dosierungsschema vom Arzt auf Grundlage einer individuellen Einschätzung, einschließlich einer Bewertung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos, gewählt werden sollte.

#### *Prävention einer Thrombusbildung während der Hämodialyse*

Hinsichtlich der Dosierung für diese Indikation gaben die meisten Länder für Enoxaparin eine Dosis von 1 mg/kg an und einige Länder gaben eine geringere Dosis für diese Indikation an. Die in klinischen Studien untersuchten Dosierungen variieren zwischen 0,5 mg/kg und 1,25 mg/kg. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde an die in den meisten Ländern akzeptierte empfohlene Dosis von 1 mg/kg angepasst, was in Einklang mit den klinischen Daten und Behandlungsleitlinien steht.

#### *Indikationen Instabile Angina und NSTEMI*

Bei diesen Indikationen gibt es hinsichtlich des Dosierungsschemas von Enoxaparin (1 mg/kg alle 12 Stunden mittels subkutaner Injektion) keine Unterschiede zwischen den Ländern. Der CHMP war jedoch der Ansicht, dass Acetylsalicylsäure (ASS) mit einer Dosis zwischen 75 mg und 325 mg in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen werden sollte, damit diese mit den klinischen Daten und der klinischen Praxis in Einklang steht.

#### *Behandlung eines akuten STEMI*

Bei dieser Indikation bestanden weiterhin einige Unstimmigkeiten hinsichtlich des Zeitpunkts einer Enoxaparin-Verabreichung, die im Rahmen des Verfahrens angeglichen wurden. Der CHMP war der Ansicht, dass in den derzeitigen ESC-Leitlinien ASS bei allen Patienten ohne Gegenanzeigen empfohlen wird, und zwar mit einer anfänglichen oralen Dosis von 150-300 mg (bei Aspirin-unbehandelten Patienten) und einer langfristigen Erhaltungsdosis von 75-100 mg/Tag, unabhängig von der Behandlungsstrategie. Bei STEMI sollte am ersten Tag die höhere Dosis, wie in der ExTRACT-TIMI 25-Studie angewandt, erwähnt werden.

#### *Andere Populationen*

Aufgrund voneinander abweichender Informationen in den Mitgliedstaaten wurden auch in weiteren Unterabschnitten, einschließlich bei Kindern und Jugendlichen, älteren Menschen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Aktualisierungen im Einklang mit den vereinbarten Indikationen und auf Grundlage der verfügbaren Daten für diese Populationen vorgenommen. Es wurden weitere Unterabschnitte hinzugefügt, um Informationen zum Wechsel zwischen Enoxaparin-Natrium und oralen Antikoagulantien sowie Empfehlungen zur Verabreichung bei einer Spinal-/Epiduralanästhesie oder einer Lumbalpunktion bereitzustellen.

### **Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen**

Dieser Abschnitt wurde harmonisiert, um auf einheitliche Weise folgende Gegenanzeigen widerzuspiegeln, die nicht sämtlich in der EU miteinbezogen waren oder mit unterschiedlicher Terminologie bezeichnet wurden:

- Überempfindlichkeit gegenüber Enoxaparin-Natrium, Heparin oder dessen Derivaten, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine (NMH) oder einem anderen der sonstigen Bestandteile;
- Magen-Darm-Geschwür, Vorhandensein maligner Neoplasien bei hohem Blutungsrisiko, kürzliche Hirn-, Wirbelsäulen- oder Augenoperation, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Missbildungen, Gefäßveränderungen oder schwere intraspinale oder intrazerebrale Gefäßmissbildungen;

- Krankengeschichte einer immunvermittelten, Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) innerhalb der letzten 100 Tage oder bei Anwesenheit von zirkulierenden Antikörpern (siehe auch Abschnitt 4.4.);
- spinale oder epidurale Anästhesie oder loko-regionale Anästhesie, falls Enoxaparin-Natrium in den vorhergehenden 24 Stunden zur Behandlung eingesetzt wurde (mit Verweis auf Abschnitt 4.4.);
- Verwendung von Multidosis-Ampullen, die Benzylalkohol enthalten, bei Neugeborenen oder Frühgeborenen aufgrund des Risikos einer Atmungsbeeinträchtigung mit Todesfolge (Gasping-Syndrom) in dieser Population.

Einige Mitgliedstaaten führten bei den Anwendungsgebieten eine Gegenanzeige für schwere Niereninsuffizienz (Clearance < 30 ml/min) auf, welche aufgrund der verfügbaren Daten, die eine Anwendung in dieser Population bekräftigen, im Rahmen des Befassungsverfahrens gestrichen wurde. Eine vormals bestehende Gegenanzeige für die Anwendung bei Patienten mit terminalem Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) wurde aufgrund mangelnder Sicherheitsdaten in dieser Population, die eine Gegenanzeige gerechtfertigt hätten, ebenfalls gestrichen; allerdings wird die Anwendung in dieser Population nicht empfohlen, wie im Folgenden erläutert wird.

#### **Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In diesem Abschnitt wurden Änderungen vorgenommen, um das Risiko einer akuten infektiösen Endokarditis zu ergänzen. In Bezug auf die Überwachung der Thrombozytenzahl wurde ein einheitlicher Wortlaut angenommen, der derzeitige internationale Leitlinien berücksichtigt, um so die unnötige Überwachung bei Patienten mit einem geringen Risiko für eine HIT zu vermeiden. Weitere Änderungen wurden vorgenommen, um die bereits in anderen Teilen der Produktinformation bestehenden Informationen zu ergänzen:

- Dosisreduzierung bei Patienten über 75 Jahren, die aufgrund eines ST-Strecken-Hebungsinfarkts (STEMI) mit Enoxaparin behandelt werden;
- erhöhtes Risiko einer Leberfunktionsstörung;
- sorgfältige biologische Überwachung durch die Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion;
- bei Patienten mit terminalem Nierenversagen wird eine Anwendung von Enoxaparin aufgrund mangelnder Daten in dieser Population, abgesehen von der Prävention einer Thrombusbildung bei Dialysepatienten, nicht empfohlen;
- bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15-30 ml/min) wird für therapeutische und prophylaktische Dosierungen eine Dosisanpassung empfohlen, da die Exposition gegenüber Enoxaparin-Natrium deutlich erhöht ist;
- erhöhte mögliche Blutung;
- bei Patienten mit einer Krankengeschichte (> 100 Tage) einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie ohne zirkulierende Antikörper nur mit besonderer Vorsicht anwenden;
- während einer Behandlung mit Enoxaparin nicht zur Durchführung einer Spinal-/Epiduralanästhesie oder Lumbalpunktion verwenden;
- im Falle einer Hautnekrose und einer kutanen Vaskulitis die Behandlung abbrechen.

Schließlich wurde ein Wortlaut hinzugefügt, um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu fördern. Weitere Abschnitte, wie z. B. Hyperkaliämie, wurden einbezogen, da diese in den Mitgliedstaaten nicht einheitlich bezeichnet wurden.

### **Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Die Abschnitte 4.5 bis 6 wurden auf Grundlage relevanter verfügbarer Informationen harmonisiert oder gemäß der jüngsten QRD-Vorlage angepasst. Diese Änderungen waren vorwiegend technischer Natur und werden deshalb hier nicht im Detail erläutert.

### **Etikettierung**

Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig widerspiegelt, wo dies relevant ist; einige Abschnitte wurden jedoch zum Zwecke der nationalen Vervollständigung unverändert gelassen.

### **Packungsbeilage (PL)**

Die PL wurde unter Berücksichtigung aller Überarbeitungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die für die PL relevant sind, harmonisiert.

### **Direkte Mitteilung an die Gesundheitsdienstleister (DHPC)**

In Anbetracht des Risikos von Medikationsfehlern und zur Klärung hinsichtlich von Indikationen und Gegenanzeigen vereinbarte der CHMP, dass folgende Kernaussagen in der direkten Mitteilung an die Gesundheitsdienstleister (DHPC), d. h. Allgemeinärzten, Orthopäden, Internisten, Kardiologen, Hämatologen, Chirurgen, Pharmazeuten, Krankenpflegern (oder anderen, je nach nationalem Gesundheitssystem), zu verwenden sind:

- Die Stärke von Enoxaparin wird von nun an sowohl in internationalen Einheiten (IU) der Anti-Faktor-Xa-Aktivität als auch in Milligramm (mg) ausgedrückt: 1 mg Enoxaparin-Natrium entspricht 100 IU Anti-Faktor-Xa-Aktivität.

Beispielsweise wird bei Fertigspritzen von 0,4 ml die Stärke wie folgt angegeben:

<Lokaler Handelsname 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml> Lösung zur Injektion.

- Die Dosierung bei der Behandlung einer tiefen Venenthrombose (TVT) und einer Lungenembolie (LE) wurde wie folgt präzisiert:

Enoxaparin-Natrium kann subkutan verabreicht werden:

- entweder als einmal tägliche Injektion mit 150 IU/kg (1,5 mg/kg): bei unkomplizierten Patienten mit einem geringen Risiko für das Wiederauftreten einer venösen Thromboembolie,
- oder als zweimal tägliche Injektion mit 100 IU/kg (1 mg/kg): bei allen anderen Patienten, wie z. B. solche mit Adipositas, einer symptomatischen Lungenembolie, Krebs, rezidivierender VTE oder proximaler (Vena iliaca) Thrombose.

Das Dosierungsschema sollte vom Arzt auf Grundlage einer individuellen Einschätzung, einschließlich einer Bewertung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos, gewählt werden.

- Eine Gegenanzeige bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), die in einigen EU-Mitgliedstaaten existierte, wurde aus der Produktinformation gestrichen, allerdings wird die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), abgesehen von der Prävention einer Thrombusbildung bei Dialysepatienten, nicht empfohlen.

## **Begründung für das Gutachten des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Produktinformationen.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Produktinformationen wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss bewertet.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung für Lovenox und zugehörige Bezeichnungen ermittelten Abweichungen sowie die verbleibenden Abschnitte der Produktinformationen.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation.
- Der Ausschuss vereinbarte harmonisierte Produktinformationen für Lovenox und zugehörige Bezeichnungen.

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Produktinformation für Lovenox und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lovenox und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen und der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, weiterhin positiv ist.