

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

Az enoxaparin-nátrium egy alacsony molekulású heparin, amelyet Lovenox és kapcsolódó nevek kereskedelmi elnevezések alatt forgalmazznak. Ezt a véralvadásgátlót a tromboembóliás rendellenességek kezelésére és megelőzésére alkalmazzák. A gyógyszert szubkután vagy intravénás injekcióként adják be. A Lovenox és kapcsolódó nevek engedélyeztetett az összes uniós tagállamban, valamint Izlandon és Norvégiában.

Az enoxaparin fő gyógyszerészeti tulajdonságai közé tartozik az anti-Xa faktor és anti-IIa faktor (antitrombin) aktivitás, amelyek az antitrombinhoz való kötődési affinitástól függenek. A Lovenox és kapcsolódó nevek oldatos injekció jelenleg világszerte több mint 140 országban engedélyeztetett, beleértve az összes Európai Unió (EU) tagállamot, valamint Norvégiát és Izlandot. Az első forgalomba hozatali engedélyt 1987. április 3-án Franciaországban adták ki.

A készítmény jelenleg a következő koncentrációkban engedélyeztetett az EU-ban: 100 mg/ml (10 000 NE anti-Xa/ml-rel egyenértékű) előretöltött fecskendőkben, többadagos injekciós üvegekben, ampullákban, valamint 150 mg/ml (15 000 NE anti-Xa/ml-rel egyenértékű) előretöltött fecskendőkben. Engedélyeztetett továbbá 100 mg/10 ml-es injekciós üveg és 10 x 40 mg-os (10 x 4000 NE anti-Xa/ml-rel egyenértékű) toll formájában is.

A fent említett készítmény és kapcsolódó nevek engedélyezése vonatkozásában a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatokra tekintettel Franciaország értesítette a CHMP-t/Európai Gyógyszerügynökséget egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztésről a fenti készítmény vonatkozásában annak érdekében, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyeztetett kísérőiratok közötti eltéréseket, és így harmonizálják azokat az Európai Unió területén.

### A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A kísérőiratokat az alábbiak szerint osztották fel annak alapján, hogy az egyes készítmények milyen javallatokban engedélyeztettek:

- Az injekciós üvegekre, ampullákra és előretöltött fecskendőkre vonatkozó alkalmazási előírás és betegtájékoztató kiterjed az összes javallatra;
- A 10 000 NE (100 mg)/10 ml oldatos injekciót kizárólag extrakorporális dialízis esetén alkalmazzák, ezért csak ez az indikáció szerepel a 4.1. pontban;
- A toll forma (10 x 4000 NE (10 x 40 mg)) minden jóváhagyott javallatban alkalmazható, kivéve az extrakorporális dialízis során történő alkalmazást.

#### 1. pont – A gyógyszer neve és 2. pont – Minőségi és mennyiségi összetétel

A készítmény hatáserősségét különböző módon tüntetik fel az egyes tagállamokban, mg-ban vagy anti-Xa faktor aktivitás NE-ben.

Egyfelől a mg-ban történő kifejezés és adagolás megfelel az EU nagyobb részén érvényben lévő engedélyeknek, és egyaránt lehetővé teszi a különböző készítmények azonosítását és megkülönböztetését, valamint kedvez a könnyű felírásnak, adagolásnak és beadásnak. Ezzel szemben más alacsony molekulású heparinok (LMWH) a legtöbb európai tagállamban mg helyett leginkább anti-Xa aktivitás NE-ben vannak kifejezve, ami összhangban áll az Európai Gyógyszerkönyvvel (8.1 verzió, 2014), amely a heparinok – köztük az LMWH – hatáserősségét anti-Xa aktivitás NE-ben fejezi ki. Mivel a hatáserősség kifejezésének harmonizálása az egyik opcióra számos országban változást eredményezett volna a megalapozott alkalmazásban, és ez növelné a trombózis vagy súlyos vérzés magasabb kockázatához vezető gyógykezelési hibák veszélyét, a szöveget úgy módosították, hogy a

hatáserősség mindkét mértékegységben (anti-Xa NE/ml és annak megfelelője mg/ml-ben) fel legyen tüntetve a külső dobozon és a közvetlen csomagoláson (fecskendő), valamint az 1., 2. és 4.2 pontban.

#### **4.1 pont – Terápiás javallatok**

Harmonizálták ezt a pontot, hogy kezeljék a profilaktikus és terápiás javallatok pontos szövegében lévő eltéréseket. Ezenfelül a javallatok a készítmény hatáserősségének függvényében eltértek egymástól, amelyet felvetettek a betérjesztés részeként.

##### *Vénás tromboembólia (VTE) profilaxisa sebészeti betegeknél*

Sebészeti betegeknél a vénás tromboembólia (VTE) megelőzését illetően a CHMP úgy vélte, hogy fontos lenne a javallatot a beteg trombotikus kockázatának szintjével megjelölni az Amerikai Klinikai Farmakológiai Kollégium (ACCP) irányelveinek megfelelően. Ezért a harmonizált javallat a vénás tromboembólia közepes és magas kockázatú betegeknél történő profilaxisára vonatkozik, különösen az ortopédiai vagy általános sebészeti beavatkozáson, köztük daganat miatt végzett műtéten áteső betegeknél.

##### *VTE profilaxisa belgyógyászati betegeknél*

Belgyógyászati betegeknél a vénás tromboembólia megelőzésének javallatára eltérő megfogalmazásokat használtak a tagállamokban. A CHMP ennél az indikációnál is a meglévő ACCP irányelvekre utalt, és a továbbiakban az akut belgyógyászati betegségben szenvedő betegeknél végzett tromboprofilaxisra vonatkozó, jelenlegi ajánlásokkal jobban összhangban álló szöveget részesített előnyben. Ennél a populációnál a javallat szövege ezért most magában foglalja az akut betegségben (például akut szívelégtelenség, légzési elégtelenség, súlyos fertőzések vagy reumás betegségek) szenvedő és csökkent mobilitású, a vénás tromboembolizáció fokozott kockázatának kitett, belgyógyászati betegeknél jelentkező betegséget.

##### *Mélyvénás tromboembólia kezelése*

A mélyvénás tromboembólia kezelésével kapcsolatosan a pontos szöveg eltérő volt a tagállamokban, és a CHMP megvizsgálta a javallat harmonizálását, hogy az magába foglalja a mélyvénás trombózis (MVT) és pulmonális embólia (PE) kezelését, kivéve a valószínűleg trombolitikus kezelést vagy műtétet igénylő pulmonális embóliát. A harmonizált javallat a kezelési irányelveken (Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és ACCP), valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott klinikai vizsgálati és szakirodalmi adatokon alapul.

##### *Instabil angina és ST-szakasz elevációval nem járó miokardiális infarktus (NSTEMI) kezelése*

Az instabil angina és az NSTEMI kezelése a jelen betérjesztés befejezését megelőzően nem minden tagállamban volt engedélyezett.

A javallat tekintetében a CHMP figyelembe vette az ESC/Amerikai Kardiológiai Kollégium közös bizottságának konszenzus dokumentumát a miokardiális infarktus (MI) újradefiniálását illetően, amely az akut koronária szindrómák (ACS) definíciójának instabil anginára és NSTEMI-re történő módosításához vezetett. A CHMP egyetértett ennek a definíciónak a használatával az enoxaparin címkeszövegében, és harmonizálták a javallatot, hogy az tartalmazza az instabil angina és az NSTEMI kezelését orális acetil-szalicilsav egyidejű adása mellett.

##### *Akut ST-szakasz elevációval járó miokardiális infarktus (STEMI) kezelése*

Az akut ST-szakasz elevációval járó miokardiális infarktus kezelését illetően a CHMP megállapította, hogy a pivotális vizsgálatot (ExTRACT-TIMI 25) olyan STEMI betegeknél végezték, akik megfelelnek az alábbi kritériumoknak:

- Konzervatíván kezelt betegek (nem végeznek náluk priméren invazív eljárást, például perkután koronária intervenciót (PCI) vagy koronária artéria bypass műtétet (CABG));

Olyan betegek, akiknél bármikor elvégezhető lenne a PCI a sikertelen fibrinolízis esetén, illetve sürgősséggel visszatérő miokardiális iszkémia/infarktus esetén, azonban más helyzetekben legalább 48 óráig halasztani kellett azt.

A CHMP egy olyan szövegezést fogadott el, amely összhangban áll a klinikai adatokkal és a kezelési irányelvekkel (IIbB fokozat az ESC 2012-es irányelveiben, Amerikai Szív Társaság (AHA) 2011-es irányelve).

#### *Extrakorporális trombus megelőzése hemodialízis során*

A hemodialízis során kialakuló extrakorporális trombus megelőzésével kapcsolatosan, ez a javallat minden tagállamban szerepelt a kísérőiratokban, kivéve Hollandiában, amely nem találta kielégítőnek az eredeti forgalomba hozatali engedély időpontjában javasolt adagolási rendet felhasználó adatokat. Azonban a hemodialízis javallat vonatkozásában az EU tagállamokban jóváhagyott nemzeti alkalmazási előírásokban nem állnak fenn további fontos különbségek. A CHMP mérlegelte az országokban elfogadott, leggyakoribb szöveggel összhangban álló javallat megtartását.

#### **4.2 pont - Adagolás és alkalmazás**

Általánosságban az adagolással és alkalmazással kapcsolatos alpontokat az enoxaparin harmonizált javallataihoz igazították.

#### *Vénás tromboembóliás betegség profilaxisa*

Közepes és magas kockázatú sebészeti betegeknél ezen javallattal kapcsolatosan a CHMP úgy vélte, hogy alkalmazási előírásnak tükröznie kell, hogy az egyéni tromboembóliás kockázat egy validált kockázatstratifikációs modell használatával megbecsülhető. Belgyógyászati betegeknél a vénás tromboembólia profilaxisa során alkalmazott adagolást az ACCP irányelveknek megfelelően harmonizálták.

#### *Mélyvénás trombózis (MVT) és pulmonális embólia (PE) kezelése*

Az MVT és PE kezelését illetően a benyújtott adatok és a rendelkezésre álló kezelési irányelvek alapján a CHMP úgy vélte, hogy a harmonizált szövegnek tartalmaznia kell a napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) injekciót vagy a napi kétszeri 100 NE/kg (1 mg/kg) injekciót MVT és PE betegeknél. A CHMP továbbá úgy ítélte meg, hogy az adagolási rendet a kezelőorvosnak kell kiválasztania az egyéni kivizsgálás alapján, beleértve a tromboembóliás kockázat és a vérzési kockázat értékelését.

#### *Trombus kialakulásának megelőzése a hemodialízis során*

Ennél a javallatnál az adagolást illetően a legtöbb országban az enoxaparin adagja 1mg/kg volt, néhány országban pedig alacsonyabb dózis szerepelt ebben az indikációban. A klinikai vizsgálatokban tanulmányozott adagok 0,5 mg/kg és 1,25 mg/kg között mozogtak. Az alkalmazási előírást úgy módosították, hogy a legtöbb országban elfogadott 1 mg/kg javasolt dózist tartalmazza, amely összhangban áll a klinikai adatokkal és a kezelési irányelvekben szereplő ajánlásokkal.

#### *Instabil angina és NSTEMI javallatok*

Ezekben a javallatokban nincs különbség az országok között az enoxaparin adagolását illetően (1 mg/kg 12 óránként szubkután injekcióban). Azonban a CHMP úgy vélte, hogy az alkalmazási előírásban az acetil-szalicilsav (ASA) javasolt adagja 75-325 mg között legyen, hogy megfeleljen a klinikai adatoknak és a klinikai gyakorlatnak.

### *Akut STEMI kezelése*

Eltérések mutatkoztak továbbá az enoxaparin beadásának időzítését illetően ebben a javallatban, amelyeket az eljárás részeként módosítottak. A CHMP megállapította, hogy a jelenlegi ESC irányelvben az ASA ellenjavallat nélkül minden beteg esetében javasolt 150-300 mg kezdeti orális telítő adagban (aszpirint korábban nem szedő betegeknél) és 75-100 mg/nap fenntartó dózisban hosszú távon, függetlenül a terápiás stratégiától. STEMI esetében meg kell említeni a magasabb dózist az első napon, ahogy az EXTRACT-TIMI 25 vizsgálatban alkalmazták.

### *Más betegcsoportok*

A tagállamok között eltérő információk miatt frissítettek más alpontokat is, köztük a gyermekek, idősek, máj- és vesekárosodás alpontját, a megegyezés szerinti javallatokkal összhangban és az ezen populációk vonatkozásában rendelkezésre álló adatok alapján. További alpontokkal egészítették ki a kísérőiratokat, hogy tájékoztatást adjanak az enoxaparin-nátrium és az orális véralvadásgátlók közötti váltásról, valamint ajánlásokat adjanak a spinális/epidurális anesztézia vagy lumbálpunkció során történő alkalmazással kapcsolatosan.

### **4.3 pont – Ellenjavallatok**

Harmonizálták ezt a pontot, hogy egységes módon tüntesse fel az alábbi ellenjavallatokat, amelyek közül nem mindegyik került felsorolásra minden tagállamban, illetve eltérő kifejezéseket használtak:

- Túlérzékenység az enoxaparin-nátriummal, heparinnal vagy bármely származékával, köztük más alacsony molekulású heparinokkal (LMWH), illetve bármely segédanyaggal szemben;
- Gasztrointesztinális fekély, malignus daganat nagy vérzési kockázattal, agyi, gerincvelői vagy szemészeti műtét a közelmúltban, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenózus malformációk, éraneurizmák vagy súlyos intraspinalis vagy intracerebrális vaszkuláris abnormalitások;
- Immunmediált heparin-indukált trombocitopénia (HIT) előfordulása az elmúlt 100 napban, illetve keringő antitestek jelenlétében (lásd még 4.4 pontot);
- Spinális vagy epidurális anesztézia vagy loko-regionális anesztézia, ha enoxaparin-nátriumot alkalmaztak terápiás céllal az elmúlt 24 órában (utalással a 4.4 pontra);
- Több adagos, benzil-alkoholt tartalmazó injekciós üveg használata újszülötteknél vagy koraszülötteknél a gasping szindróma kockázata miatt ebben a populációban.

Egyes tagállamokban ellenjavallatként szerepelt a súlyos vesekárosodás (clearance < 30 ml/min) a terápiás javallatokban, amelyet a betérjesztés részeként töröltek a betegcsoportban történő alkalmazást alátámasztó adatok alapján. Szintén törlésre került a végstádiumú vesebetegségben (kreatinin clearance <15 ml/min) szenvedő betegeknél történő alkalmazás korábbi ellenjavallata a biztonságossági adatok hiánya miatt, amelyek indokolnák az ellenjavallatot ebben a populációban, azonban az alkalmazás ebben a populációban nem javasolt, ahogy az alábbiakban ismertetjük.

### **4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Átdolgozták ezt a pontot, az akut fertőző endokarditisz kockázatával egészítették ki. Egy konzisztens szöveget hagytak jóvá a vérlemezke-szám ellenőrzésével kapcsolatosan, hogy figyelembe vegyék a jelenlegi nemzetközi irányelveket az alacsony HIT kockázatnak kitett betegek szükségtelen ellenőrzésének elkerülése érdekében. Egyéb módosításokat is eszközöltek a kísérőirat más pontjaiban már szereplő információk kiegészítésére:

- az adag csökkentése 75 évesnél idősebb betegeknél, akiket ST-szakasz elevációval járó miokardiális infarktus (STEMI) miatt kezelnek enoxaparinnal;
- májkárosodás kockázatának növekedése;
- vesekárosodásban szenvedő betegek óvatos biológiai ellenőrzése az anti-Xa aktivitás mérése révén;
- az enoxaparin alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegség esetén a populációra vonatkozó adatok hiánya miatt, kivéve a trombusképződés megelőzésére dializált betegek esetében;
- súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin clearance <15 ml/min) az enoxaparin-nátrium expozíció jelentős növekedése miatt a dózis módosítása javasolt a terápiás és profilaktikus dózistartományok esetében;
- fokozott vérzésveszély;
- fokozott óvatossággal alkalmazható korábbi (>100 nap) heparin-indukált trombocitopénia esetén keringő antitestek nélkül;
- enoxaparin kezelés alatt spinális/epidurális anesztézia vagy lumbálpunkció nem végezhető;
- kezelés felfüggesztése bőrnekrozis és kután vaszkulitisz esetén.

Végül egy szöveggel egészítették ki a biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének erősítése céljából. Más pontokat is belefoglaltak, például a „hiperkalémiát”, mivel ezek szövege nem volt egységes a tagállamokban.

### **Az alkalmazási előírás egyéb pontjai**

Harmonizálták a 4.5-6. pontokat a rendelkezésre álló, releváns információk alapján, illetve módosították azokat a legújabb QRD sablon alapján. Ezek a változások nagyrészt technikai természetűek voltak, és ezért itt nem részletezzük azokat.

### **Címkeszöveg**

Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átültették a címkeszövegre, ahol szükséges volt, azonban néhány pontot a tagállam általi kitöltésre hagytak meg.

### **Betegtájékoztató**

Harmonizálták a betegtájékoztatót az alkalmazási előírás minden, a betegtájékoztatóra vonatkozó módosításának figyelembe vételével.

### **Az egészségügyi szolgáltatóknak szóló közvetlen tájékoztatás**

Figyelembe véve a gyógykezelési hibák kockázatát és a javallatokkal és ellenjavallatokkal kapcsolatos magyarázatot, a CHMP megállapodott abban, hogy az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell használni az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásban a háziorvosok, ortopéd sebészek, belgyógyászok, kardiológusok, hematológusok, sebészek, gyógyszerészek, ápolók (illetve a nemzeti egészségügyi ellátórendszer szerinti egyéb személyek) részére:

- Az enoxaparin hatáserősségét a továbbiakban feltüntetik mind anti-Xa aktivitás nemzetközi egységeken (NE), mind pedig milligrammban (mg): Egy mg enoxaparin-nátrium 100 NE anti-Xa aktivitásnak felel meg.

Például a 0,4 ml-es előretöltött fecskendők esetében a hatáserősség a következőképpen jelenik meg:

<Helyi kereskedelmi elnevezés> 4000 NE (40 mg)/0,4 ml oldatos injekció.

- A mélyvénás trombózis (MVT) és a pulmonális embólia (PE) kezelésében az adagolást az alábbiak szerint tisztázták:

Az enoxaparin-nátrium beadható szubkután:

- napi egyszeri 150 NE/kg (1,5 mg/kg) injekcióban: szövődménymentes betegeknél a vénás tromboembólia kiújulásának alacsony kockázata esetén,
- vagy napi kétszeri 100 NE/kg (1 mg/kg) injekcióban: minden más betegnél, például obezitás, tüneteket okozó PE, daganat, kiújult vénás tromboembólia vagy proximális (vena iliaca) trombózis esetén.

Az adagolási rendet a kezelőorvosnak kell kiválasztania az egyéni kivizsgálás alapján, beleértve a tromboembóliás kockázat és a vérzési kockázat értékelését.

- Törölték a kísérőiratokból a súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 30 ml/min) szenvedő betegekre vonatkozó ellenjavallatot, amely egyes uniós tagállamokban fennállt, azonban nem javasolt az alkalmazás végstádiumú vesebetegségben (kreatinin clearance < 15 ml/min) szenvedő betegeknél, kivéve trombusképződés megelőzése esetén dializált betegeknél.

## A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A beterberjesztés a kísérőiratok harmonizációjára terjedt ki.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt kísérőiratok a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre kerültek.
- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított beterberjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Lovenox és kapcsolódó nevekre vonatkozó értesítésben azonosított eltéréseket, valamint a kísérőiratok egyéb pontjait.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a kísérőiratok javasolt harmonizációját alátámasztó adatok összességét.
- A bizottság megegyezett a Lovenox-ra és kapcsolódó nevekre vonatkozó, harmonizált kísérőiratokat illetően.

A CHMP javasolta a Lovenox és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó kísérőiratok a III. mellékletben szerepelnek.

Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Lovenox és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok és a forgalomba hozatali engedély feltételei megegyezés szerinti módosításai mellett.