

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Enoksaparīna nātrijs ir mazas molekulmasas heparīns, ko tirgo ar komercnosaukumu *Lovenox* un sinonīmiskiem nosaukumiem. Šo antikoagulantu izmanto tromboembolisko traucējumu ārstēšanā un profilaksē. To ievada ar zemādas injekciju vai intravenozi. *Lovenox* un sinonīmiskie nosaukumi ir atļauti visās Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs, kā arī Islandē un Norvēģijā.

Enoksaparīna galvenās farmakoloģiskās īpašības ir antifaktora Xa un antifaktora IIa (antitrombīns) aktivitāte, kuru antitrombīna spējas ir atkarīgas no enoksaparīna saistības afinitātes. *Lovenox* un sinonīmisko nosaukumu zāļu šķīdums injekcijām pašlaik ir apstiprināts vairāk nekā 140 pasaules valstīs, tostarp visās ES dalībvalstīs, kā arī Norvēģijā un Islandē. Pirmo reģistrācijas apliecību izsniedza Francijā 1987. gada 3. aprīlī.

Zāles pašlaik ir reģistrētas Eiropas Savienībā 100 mg/mL koncentrācijā (kas atbilst 10 000 IU anti Xa/mL) pilnšļircēs, vairākdevu kivetēs un ampulās un 150 mg/mL koncentrācijā (kas atbilst 15 000 IU anti Xa/mL) pilnšļircēs. Tāpat ir atļautas 100 mg/10 mL kivetes un 10 x 40 mg pildspalvveida šļircēs (kas atbilst 10 x 4000 IU anti Xa).

Ņemot vērā dažādos dalībvalstu pieņemtus lēmumus par iepriekš minēto zāļu un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrāciju, Francija paziņoja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP)/Eiropas Zāļu aģentūrai (EMA) par iepriekš minētā produkta pārvērtēšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) un tādējādi saskaņotu atšķirīgos zāļu aprakstus visā ES.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Zāļu aprakstu (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) sadalīja šādās daļās atkarībā no indikācijām, kam apstiprinātas katra no zālēm:

- zāļu apraksts (*SmPC*) un lietošanas instrukcija (*PL*), kas attiecas uz kivetēm, ampulām un pilnšļircēm, ietver visas apstiprinātās indikācijas;
- prezentācijas 10 000 IU (100 mg)/10 mL šķīdumu injekcijām lieto tikai ekstrakorporālai dialīzei, tādēļ tikai uz šo indikāciju attiecas 4.1. apakšpunkts;
- prezentācijas pildspalvveida šļircē (10 x 4000 IU (10 x 40 mg)) ir visas apstiprinātās indikācijas, izņemot lietošanu ekstrakorporālai dialīzei.

1. apakšpunkts. Zāļu nosaukums un 2. apakšpunkts. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Dažādās dalībvalstīs zāļu koncentrācija ir izteikta atšķirīgos veidos, proti, vai nu mg, vai antifaktora Xa aktivitātes IU.

No vienas puses, izteikšana un dozēšana mg atbilst apstiprinājumiem lielākajā daļā ES dalībvalstu un ļauj gan noteikt, gan nošķirt dažādas prezentācijas, vienlaikus atvieglojot izrakstīšanu, dozēšanu, izsniegšanu un lietošanu. No otras puses, citus mazas molekulmasas heparīnus (*LMWH*) vairākumā ES dalībvalstu galvenokārt izsaka anti Xa aktivitātes IU, nevis mg, kas atbilst Eiropas farmakopejai (versija 8.1, 2014. gads) un kas apraksta heparīnu, tostarp *LWMH*, koncentrāciju anti Xa aktivitātes IU. Tā kā koncentrācijas izteikšanas saskaņošana, piemērojot vienu no minētajām iespējām, nozīmētu iedibinātās prakses izmaiņas vairākās valstīs un tā kā tas var palielināt medikamentozās terapijas kļūdu risku, novedot pie augstāka trombozes vai smagas

asiņošanas riska, formulējums ir grozīts, lai uz ārējā iesaiņojuma un tiešā iesaiņojuma (šjircēm), kā arī 1., 2. un 4.2. apakšpunktā koncentrāciju izteiktu abās vienībās (Xa/mL IU un atbilstīgo koncentrāciju mg/ml).

4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

Apakšpunkts ir saskaņots, lai novērstu atšķirības profilakses un ārstēšanas indikāciju precīzajā formulējumā. Turklāt atkarībā no zāļu koncentrācijas indikācijas bija atšķirīgas, kas pārvērtēšanas rezultātā ir novērstas.

Venozā tromboembolisma (VTE) profilakse ķirurģiskajiem pacientiem

Attiecībā uz venozā tromboembolisma (VTE) profilaksi ķirurģiskajiem pacientiem *CHMP* uzskata, ka marķējumā būtu svarīgi norādīt indikāciju par pacienta trombotiskā riska līmeni saskaņā ar Amerikas Klīniskās farmācijas kolēģijas (*ACCP*) pamatnostādņēm. Tādēļ saskaņotajā indikācijā ir minēta venozā tromboembolisma profilakse vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem, it sevišķi tiem, kam veic ortopēdisku vai vispārēju operāciju, tostarp vēža operāciju.

VTE profilakse medicīniskajiem pacientiem

Dalībvalstīs atšķiras venozā tromboembolisma profilakses medicīniskajiem pacientiem indikācijā izmantotā terminoloģija. Arī saistībā ar šo indikāciju *CHMP* izmantoja esošās *ACCP* pamatnostādnes un pēc tam izvēlējās formulējumu, kas atbilst literatūras avotos pieejamiem pašreizējiem ieteikumiem par tromboprolaksi akūti slimiem medicīniskajiem pacientiem. Tādēļ indikācijas formulējums šai mērķgrupai tagad ietver šo slimību medicīniskajiem pacientiem, kas ir akūti slimi (piemēram, akūta sirds mazspēja, elpošanas mazspēja, smagas infekcijas vai reimatiskās slimības) un ar ierobežotām pārvietošanās spējām un pakļauti paaugstinātam venozā tromboembolisma riskam.

Dziļā venozā tromboembolisma ārstēšana

Dalībvalstīs atšķirās precīzais formulējums attiecībā uz dziļā venozā tromboembolisma ārstēšanu, un *CHMP* apsvēra indikācijas saskaņošanu, lai ietvertu dziļās venozās trombozes (DVT) un plaušu embolisma (PE) ārstēšanu, izslēdzot PE, kam varētu būt vajadzīga trombolītiskā terapija vai operācija. Saskaņotās indikācijas pamatā ir ārstēšanas pamatnostādnes (Eiropas Kardiologu biedrība (*ESC*) un *ACCP*), kā arī *MAH* nodrošinātie klīnisko pētījumu un literatūras avotu dati.

Nestabilās stenokardijas (UA) un miokarda infarkta bez ST segmenta elevācijas (NSTEMI) ārstēšana

Pirms šīs pārvērtēšanas pabeigšanas ne visās dalībvalstīs bija atļauta *UA* un *NSTEMI* ārstēšana.

Saistībā ar šo indikāciju *CHMP* ņēma vērā Kopīgās *ESC* un Amerikas Kardiologu kolēģijas komitejas vienprātības dokumentu par miokarda infarkta (MI) definīcijas pārskatīšanu, kā rezultātā akūto koronāro sindromu (*ACS*) definīcija tika pārstrādāta uz *UA* un *NSTEMI*. *CHMP* piekrita izmantot šo definīciju enoksaparīna marķējumā, un indikācija tika saskaņota, lai ietvertu nestabilās stenokardijas un *NSTEMI* ārstēšanu, zāles lietojot vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamu acetilsalicilskābi.

Akūta miokarda infarkta ar ST segmenta elevāciju (STEMI) ārstēšana

Attiecībā uz akūta miokarda infarkta ar ST segmenta elevāciju ārstēšanu *CHMP* atzīmēja, ka galvenais pētījums (*EXTRACT-TIMI 25*) tika veikts ar *STEMI* pacientiem, kas atbilst šādiem kritērijiem:

- medicīniski uzraudzīti pacienti (kam neveic galvenokārt invazīvu procedūru, piemēram, perkutāno koronāro intervenci (*PCI*) vai vainagartērijas šuntēšanas operāciju (*CABG*));

- pacienti, kuriem var veikt *PCI*: jebkurā laikā — saistībā ar fibrinolīzes traucējumu; steidzami — atkārtotas miokarda išēmijas/infarkta gadījumā; bet pēc vismaz 48 stundām — citos gadījumos.

CHMP pieņēma formulējumu, kas atbilst klīniskajiem datiem un ārstēšanas pamatnostādņēm (IIbB pakāpe *ESC* 2012. gada pamatnostādņēs, Amerikas Sirds slimību asociācijas (*AHA*) 2011. gada pamatnostādnes).

Ekstrakorporālā tromba novēršana hemodialīzes laikā

Lai novērstu ekstrakorporālo trombu hemodialīzes laikā, visās dalībvalstīs zāļu aprakstos (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) bija šī indikācija, izņemot Nīderlandi, kas neuzskatīja, ka sākotnējās reģistrācijas apliecības laikā sniegtie dati par dozēšanas shēmas izmantošanu ir pietiekami. ES dalībvalstīs apstiprināto valstu *SmPCs* nav nekādu citu būtisku hemodialīzes indikācijas atšķirību. *CHMP* apsvēra iespēju paturēt indikāciju, kas atbilst dalībvalstīs visbiežāk sastopamajam pieņemtajam formulējumam.

4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids

Kopumā apakšpunktus par devām un lietošanas veidu pielāgoja saskaņotajām enoksaparīna indikācijām.

Venozā tromboembolisma slimības profilakse

Attiecībā uz šo indikāciju vidēja un augsta riska ķirurģiskajiem pacientiem *CHMP* uzskata, ka *SmPC* būtu jānorāda, ka pacientu individuālo tromboembolisma risku var novērtēt, izmantojot validētu riska stratifikācijas modeli. Dozēšanu saistībā ar venozā tromboembolisma profilaksi medicīniskajiem pacientiem saskaņoja, lai panāktu atbilstību *ACCP* pamatnostādņēm.

DVT un PE ārstēšana

Attiecībā uz *DVT* un *PE* ārstēšanu *CHMP*, pamatojoties uz sniegtajiem datiem un pieejamajām pamatnostādņēm, uzskata, ka saskaņotajā formulējumā ir jānorāda 150 IU/kg (1,5 mg/kg) injicēšana vienreiz dienā vai 100 IU/kg (1 mg/kg) injicēšana divreiz dienā *DVT* un *PE* pacientiem. *CHMP* arī uzskata, ka ārstam ir režīms jāizvēlas, pamatojoties uz individuālu novērtējumu, kas ietver tromboemboliskā riska un asiņošanas riska izvērtējumu.

Trombu veidošanās novēršana hemodialīzes laikā

Saistībā ar devu noteikšanu šai indikācijai lielākā daļa valstu bija norādījušas 1 mg/kg enoksaparīna devu, savukārt dažas valstis šai indikācijai bija norādījušas mazāku devu. Klīniskajos pētījumos izvērtētās devas svārstās no 0,5 mg/kg līdz 1,25 mg/kg. *SmPC* saskaņoja, lai norādītu ieteikto devu, kas ir pieņemta lielākajā daļā valstu, proti, 1 mg/kg, un atbilst klīniskajiem datiem un ieteikumiem no ārstēšanas pamatnostādņēm.

Nestabilās stenokardijas un NSTEMI indikācijas

Valstīs nav nekādu atšķirību attiecībā uz enoksaparīna dozēšanas režīmu (1 mg/kg reizi 12 stundās ar zemādas injekciju) šajās indikācijās. Tomēr *CHMP* uzskata, ka acetilsalicilskābes (*ASA*) ieteicamā deva *SmPC* ir jānosaka no 75 mg līdz 325 mg apmērā atbilstīgi klīniskajiem datiem un klīniskajai praksei.

Akūta STEMI ārstēšana

Attiecībā uz enoksaparīna lietošanas laiku šajā indikācijā tika atklātas nelielas neatbilstības, ko procedūras ietvaros novērsa. *CHMP* atzīmēja, ka pašreizējās *ESC* pamatnostādņēs *ASA* ir norādīta kā ieteicama visiem pacientiem bez kontrindikācijām ar sākotnējo iekšķīgo devu 150–300 mg apmērā (pacientiem, kas nav lietojuši aspirīnu) un uzturēšanas devu ilgtermiņā 75–100 mg/dienā apmērā neatkarīgi no ārstēšanas stratēģijas. Attiecībā uz *STEMI* ir jāmin lielāka deva pirmajā dienā, kā izmantots pētījumā *EXTRACT-TIMI 25*.

Citas mērķgrupas

Informācijas atšķirību dēļ dalībvalstīs atjauninājumus ievieša arī nākamajos apakšpunktos, tostarp attiecībā uz bērnu mērķgrupu, vecāka gadu gājuma cilvēkiem un aknu un nieru traucējumiem atbilstīgi apstiprinātajām indikācijām un saskaņā ar pieejamajiem datiem par šīm mērķgrupām. Tika pievienoti papildu apakšpunkti, lai sniegtu informāciju par pāriešanu no enoksaparīna nātrija uz iekšķīgi lietojamiem antikoagulantiem, kā arī lietošanas ieteikumus mugurkaula/epidurālajā anestēzijā vai gurnu locītavas punkcijā.

4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas

Šo apakšpunktu saskaņoja, lai saskaņoti aprakstītu šādas kontrindikācijas (līdz tam apakšpunktā visā ES ne vienmēr bija ietvertas visas šīs kontrindikācijas vai arī bija izmantoti atšķirīgi termini):

- hipersensitivitāte uz enoksaparīna nātriju, heparīnu vai tā atvasinājumiem, ietverot citus mazas molekulmasas heparīnus (*LMWH*), vai uz jebkurām no palīgvielām;
- kuņģa un zarnu trakta čūla, ļaundabīgs audzējs, kas var asiņot, neseno veikta smadzeņu, mugurkaula vai acu operācija, zināmas barības vada vēnu varikozes vai aizdomas par tām, artiovenozās anomālijas, vaskulārās aneirismas vai būtiskas intraspinalās vai intracerebrālās vaskulārās anomālijas;
- imunoloģiskā heparīna izraisīta trombocitopēnija (*HIT*) pēdējo 100 dienu laikā vai cirkulējošo antivielu klātbūtne (skatīt arī 4.4. apakšpunktu);
- mugurkaula vai epidurālā anestēzija vai lokoreģionālā anestēzija, ja enoksaparīna nātrijs ir izmantots ārstēšanai iepriekšējo 24 stundu laikā (atsaucoties uz 4.4. apakšpunktu);
- vairākdevu kivešu ar benzilspirtu izmantošana jaundzimušajiem vai priekšlaicīgi jaundzimušajiem, jo šajā mērķgrupā pastāv nervozās elpošanas sindroma risks.

Dažas dalībvalstis bija terapeitiskajās indikācijās norādījušas kontrindikācijas smagiem nieru traucējumiem (klīrenss < 30 mL/min), taču pārvērtēšanas rezultātā tās ir svītrotas, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, kas atbalsta lietošanu šajā mērķgrupā. Tāpat ir svītrotā iepriekš norādītā kontrindikācija par lietošanu pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā (kreatinīna klīrenss < 15 mL/min), jo šajā mērķgrupā trūkst drošības datu, kas pamatotu kontrindikāciju, tomēr, kā izklāstīts turpmāk, lietošana šajā mērķgrupā nav ieteicama.

4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Šis apakšpunkts tika pārskatīts, lai ietvertu akūta infekciozā endokardīta risku. Saskaņots formulējums ir apstiprināts par trombocītu skaita monitoringu, lai ņemtu vērā pašreizējās starptautiskās pamatnostādnes nolūkā izvairīties no nevajadzīga monitoringa pacientiem, kas pakļauti zēlam *HIT* riskam. Tika arī ieviestas citas izmaiņas, lai papildinātu citās zāļu apraksta (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) daļās jau pieejamo informāciju:

- devas samazināšana pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem un kam ar enoksaparīnu veic miokarda infarkta ar ST segmenta elevāciju (*STEMI*) ārstēšanu;
- aknu traucējumu riska paaugstināšanās;
- rūpīgs bioloģiskais monitorings ar anti Xa aktivitātes mērījumu pacientiem ar nieru traucējumiem;
- enoksaparīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā, jo šajā mērķgrupā trūkst datu, izņemot trombu veidošanās novēršanu dialīzes pacientiem;
- pacientiem ar smagiem nieru traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–30 mL/min) — tā kā tiek būtiski palielināta enoksaparīna nātrija iedarbība, ir ieteicams pielāgot devas terapeitiskiem un profilaktiskiem devu diapazoniem;
- palielināta potenciāla asiņošana;
- ar lielu piesardzību jālieto pacientiem ar heparīna izraisīta trombocitopēnija (>100 dienu laikā) bez cirkulējošām antivielām;
- ārstēšanas laikā ar enoksaparīnu nedrīkst veikt mugurkaula/epidurālo anestēziju vai gurnu locītavas punkciju;
- pārtraukt ārstēšanu ādas nekrozes un ādas vaskulīta gadījumā.

Visbeidzot, tika pievienots formulējums, lai sekmētu bioloģisko zāļu izsekojamību. Tika iekļauti citi apakšpunkti, piemēram, „Hiperkaliēmija”, jo dalībvalstīs bija atšķirīgi formulējumi.

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

4.5.–6. apakšpunkts ir saskaņots, pamatojoties uz pieejamo informāciju, vai grozīts saskaņā ar jaunāko *QRD* veidni. Šīs izmaiņas pēc būtības galvenokārt ir tehniskas, tādēļ nav detalizēti aplūkotas šajā dokumentā.

Marķējums

Zāļu aprakstā ieviestās izmaiņas attiecīgā gadījumā konsekventi ievieša arī marķējumā, tomēr dažus apakšpunktus aizpildīs valsts līmenī.

Lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukcija tika saskaņota, ņemot vērā visas zāļu apraksta pārskatīšanas, kas attiecas uz lietošanas instrukciju.

Tiešā veselības aprūpes profesionāļa informācija (*DHPC*)

Ņemot vērā medikamentozās terapijas kļūdu risku un precizējumu attiecībā uz indikācijām un kontraindikācijām, *CHMP* piekrita šādu svarīgu paziņojumu izmantošanai tiešā veselības aprūpes profesionāļa informācijā (*DHPC*) ģimenes ārstiem, ortopēdiem, internistiem, kardiologiem, hematologiem, ķirurgiem, farmaceitiem, medmāsām (vai citām personām, kā paredz valsts veselības aprūpes sistēma):

- enoksaparīna koncentrāciju turpmāk izteiks gan anti Xa aktivitātes starptautiskajās vienībās (IU), gan miligramos (mg): viens grams enoksaparīna nātrija atbilst 100 IU anti Xa aktivitātes;

piemēram, 0,4 ml pilnšjircēm koncentrācija tiks norādīta šādi:

<vietējais tirdzniecības nosaukums 4000 IU (40 mg)/0,4 ml> šķīdums injekcijām;

- devas dziļās venozās trombozes (DVT) un plaušu embolisma (PE) ārstēšanai ir precizētas šādi:

enoksaparīna nātriju var ievadīt ar zemādas injekciju:

- vai nu injicējot vienreiz dienā 150 IU/kg (1,5 mg/kg): izmanto pacientiem bez komplikācijām ar zemu VTE atkārtšanās risku,
- vai injicējot divreiz dienā 100 IU/kg (1 mg/kg): izmanto visiem pārējiem pacientiem, piemēram, pacientiem ar aptaukošanos, simptomātisku PE, vēzi, atkārtotu VTE vai proksimālo (*vena iliaca*) trombozi;

ārstam režīms ir jāizvēlas, pamatojoties uz individuālu novērtējumu, kas ietver tromboemboliskā riska un asiņošanas riska izvērtējumu;

- no zāļu apraksta (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) ir svītrotā kontraindikācija pacientiem ar smagiem nieru traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), kas bija norādīta dažās ES dalībvalstīs, tomēr lietošana pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā (kreatinīna klīrenss <15 mL/min) nav ieteicama.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- pārskatīšanas tvērums bija zāļu apraksta (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) saskaņošana;
- zāļu aprakstu (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija), ko piedāvāja reģistrācijas apliecības īpašnieki, izvērtēja, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm Komitejā,
- Komiteja izskatīja pārvērtēšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu;
- Komiteja izskatīja atšķirības, kuras konstatētas paziņojumā par *Lovenox* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, kā arī pārējos zāļu apraksta (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) apakšpunktus;
- Komiteja izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto datu kopumu, lai pamatotu ierosināto zāļu apraksta (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) saskaņošanu;
- Komiteja apstiprināja *Lovenox* un sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstu (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija).

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, kuru zāļu apraksti (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) ir iekļauti *Lovenox* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) III pielikumā.

Tādējādi CHMP secināja, ka *Lovenox* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu aprakstā (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) un reģistrācijas apliecības nosacījumos tiek veikti apstiprinātie grozījumi.