

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Natrijev enoksaparinat je nizkomolekularni heparin, ki se trži pod trgovskim imenom Lovenox in povezanimi imeni. Ta antikoagulant se uporablja pri zdravljenju in profilaksi tromboemboličnih motenj. Daje se s podkožno ali intravensko injekcijo. Zdravilo Lovenox in povezana imena je pridobilo dovoljenje za promet v vseh državah članicah EU ter na Islandiji in Norveškem.

Med glavne farmakološke lastnosti enoksaparina spada delovanje proti faktorjema Xa in IIa (antitrombinsko delovanje), ki je odvisno od njegove vezavne afinitete do antitrombina. Zdravilo Lovenox in povezana imena raztopina za injiciranje je trenutno pridobilo dovoljenje za promet v več kot 140 državah po svetu, vključno z vsemi državami članicami Evropske unije (EU) ter Norveško in Islandijo. Prvo dovoljenje za promet z zdravilom je bilo izdano 3. aprila 1987 v Franciji.

Zdravilo je trenutno registrirano v EU s koncentracijama 100 mg/ml (kar ustreza 10 000 i.e. anti-Xa/ml) v napolnjenih injekcijskih brizgah, večodmernih vialah in ampulah ter 150 mg/ml (kar ustreza 15 000 i.e. anti-Xa/ml) v napolnjenih injekcijskih brizgah. Dovoljenje za promet imajo tudi viala s koncentracijo 100 mg/10 ml in peresnik z 10 x 40 mg (kar ustreza 10 x 4 000 i.e. anti-Xa).

Zaradi razhajajočih se nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z odobritvijo zgoraj navedenega zdravila in povezanih imen, je Francija obvestila odbor CHMP/Evropsko agencijo za zdravila o napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za navedeno zdravilo z namenom razrešitve razhajanj med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladitve razhajajočih se informacij po vsej EU.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Informacije o zdravilu so bile glede na indikacije, za katere so bila odobrena posamezna zdravila, razdeljene na naslednji način:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za viala, ampule in napolnjene injekcijske brizge zajemata vse odobrene indikacije;
- oblika 10 000 i.e. (100 mg)/10 ml raztopina za injiciranje se uporablja samo za zunajtelesno dializo, zato poglavje 4.1 zajema samo to indikacijo;
- oblika v peresniku (10 x 4 000 i.e. (10 x 40 mg)) vključuje vse odobrene indikacije, razen uporabe pri zunajtelesni dializi.

Poglavje 1 – Ime zdravila in Poglavje 2 – Kakovostna in količinska sestava

Jakost zdravila je v različnih državah članicah izražena različno, bodisi v miligramih ali z aktivnostjo i.e. proti faktorju Xa.

Na eni strani je izražanje in odmerjanje v miligramih skladno z odobritvami v večini držav EU in omogoča identifikacijo in razlikovanje med različnimi oblikami ter hkrati lažje predpisovanje, odmerjanje, izdajo in dajanje. Na drugi strani se jakost drugih nizkomolekularnih heparinov v večini evropskih držav članic v glavnem izraža v i.e. aktivnosti anti-Xa in ne v miligramih, kar je v skladu z Evropsko farmakopejo (različica 8.1., 2014), pri kateri se jakost heparinov, vključno z nizkomolekularnimi heparini, izraža v i.e. aktivnosti anti-Xa. Če bi se pri uskladitvi izražanja jakosti odločili za eno možnost, bi to v več državah povzročilo spremembe uveljavljene prakse, s tem pa bi se povečalo tveganje za napake pri uporabi zdravila, kar bi privedlo do večjega tveganja za trombozo ali večjo krvavitev. Zato je bilo besedilo spremenjeno tako, da je jakost na zunanji in

stični ovojnini (injekcijski brizgi) ter v poglavjih 1, 2 in 4.2 izražena v obeh enotah (v i.e. anti-Xa/ml in ustrezni vrednosti v mg/ml).

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Poglavje je bilo usklajeno z upoštevanjem sprememb besedila za indikacije profilakse in zdravljenja. Poleg tega indikacije glede na jakost zdravila niso bile enake, kar je bilo obravnavano v okviru napotitve.

Profilaksa venske trombembolije (VTE) pri kirurških bolnikih

Za profilakso venske trombembolije (VTE) pri kirurških bolnikih je odbor CHMP presodil, da bi bilo primerno navesti indikacijo glede na raven bolnikovega tveganja za trombozo v skladu s smernicami Ameriškega združenja za klinično farmakologijo (ACCP). Usklajena indikacija torej navaja profilakso venske trombembolije pri kirurških bolnikih z zmernim in velikim tveganjem, zlasti tistih, pri katerih bo opravljen ortopedski ali splošni kirurški poseg, vključno z operacijo raka.

Profilaksa VTE pri internističnih bolnikih

Uporabljena terminologija za indikacijo profilakse venske trombembolije pri internističnih bolnikih se je med državami članicami razlikovala. Odbor CHMP je tudi glede te indikacije napotil na obstoječe smernice ACCP in dal prednost besedilu, ki je bolj v skladu s trenutnimi priporočili iz literature za tromboprofilakso pri akutno bolnih internističnih bolnikih. Besedilo za indikacijo pri tej populaciji torej zdaj vključuje bolezen pri internističnih bolnikih z akutno boleznijo (kot so akutno srčno popuščanje, respiratorna insuficienca, hude okužbe ali revmatsko obolenje) in zmanjšano mobilnostjo, ki imajo povečano tveganje za vensko trombembolijo.

Zdravljenje globoke venske trombembolije

Besedilo za zdravljenje globoke venske trombembolije se je med državami članicami razlikovalo, zato je odbor CHMP presodil, da je treba indikacijo uskladiti tako, da bo vključevala zdravljenje globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE) ter izključevala tisto pljučno embolijo, zaradi katere bo verjetno potrebno trombolitično zdravljenje ali kirurški poseg. Usklajena indikacija temelji na smernicah za zdravljenje (Evropsko združenje za kardiologijo (ESC) in ACCP), klinični študiji in podatkih iz literature, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Zdravljenje nestabilne angine pektoris in miokardnega infarkta brez dviga spojnice ST (NSTEMI)

Zdravljenje nestabilne angine pektoris in NSTEMI pred zaključkom te napotitve ni bilo odobreno v vseh državah članicah.

Pri tej indikaciji je odbor CHMP opozoril na dokument o soglasju skupnega odbora ESC/Ameriškega združenja za kardiologijo o ponovni opredelitvi miokardnega infarkta, kar je privedlo do ponovnega pregleda opredelitve akutnih koronarnih sindromov kot nestabilne angine pektoris in NSTEMI. Odbor CHMP se je strinjal, da bo to opredelitev pojma uporabil pri označevanju enoksaparina, indikacija pa je bila usklajena tako, da vključuje zdravljenje nestabilne angine in NSTEMI ob sočasnem peroralnem jemanju acetilsalicilne kisline.

Zdravljenje akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI)

Pri zdravljenju akutnega miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST je odbor CHMP opozoril, da je bila izvedena ključna študija (EXTRACT-TIMI 25) pri bolnikih s STEMI, ki so izpolnjevali naslednji merili:

– internistično obravnavani bolniki (ki niso prestali primarnega invazivnega posega, kot sta perkutana koronarna intervencija (PCI) ali premostitev koronarnih arterij (CABG));

– bolniki, pri katerih bi lahko kadar koli izvedli perkutano koronarno intervencijo zaradi neuspešne fibrinolize ali v nujnem primeru pri ponavljajoči se miokardni ishemiji/infarktu, vendar je bilo treba poseg v drugih razmerah odložiti za vsaj 48 ur.

Odbor CHMP je sprejel besedilo, ki je v skladu s kliničnimi podatki in smernicami za zdravljenje (priporočilo razreda IIbB v smernicah ESC iz leta 2012 in smernici Ameriškega združenja za srce (AHA) iz leta 2011).

Preprečevanje zunajtelesnega strdka med hemodializo

Glede preprečevanje zunajtelesnega strdka med hemodializo so imele vse države članice to indikacijo vključeno v informacije o zdravilu, razen Nizozemske, ki se ji podatki o shemi odmerjanja, predlagani v času prvega dovoljenja za promet z zdravilom, niso zdeli zadostni. Drugih pomembnih razlik pri indikaciji hemodialize med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobrenih v državah članicah EU, ni. Odbor CHMP je presodil, naj se ohrani indikacija v skladu z najpogostejšim besedilom, sprejetim v državah.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Na splošno so bila podpoglavja o odmerjanju in načinu uporabe v skladu z usklajenimi indikacijami za enoksaparin.

Profilaksa venske tromboembolije

Za to indikacijo pri kirurških bolnikih z zmernim in velikim tveganjem je odbor CHMP ocenil, da mora povzetek glavnih značilnosti zdravila vključevati navedbo, da se tveganje za tromboembolijo pri posameznem bolniku lahko oceni z validiranim modelom stratifikacije tveganja. Odmerjanje pri profilaksi venske tromboembolije pri internističnih bolnikih je bilo usklajeno tako, da je v skladu s smernicami ACCP.

Zdravljenje globoke venske tromboze in pljučne embolije

Pri zdravljenju globoke venske tromboze in pljučne embolije je odbor CHMP na podlagi predloženih podatkov in razpoložljivih smernic za zdravljenje menil, da mora usklajeno besedilo za bolnike z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo vključevati navedbo o enkrat dnevni injekciji s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg) ali dvakrat dnevni injekciji s 100 i.e./kg (1 mg/kg). Odbor CHMP je menil tudi, da mora shemo izbrati zdravnik na podlagi ocene posameznika, vključno z ovrednotenjem tromboemboličnega tveganja in tveganja za krvavitev.

Preprečevanje nastajanja strdkov med hemodializo

Glede odmerjanja pri tej indikaciji večina držav navaja odmerek enoksaparina 1 mg/kg, nekaj držav pa za to indikacijo navaja manjši odmerek. Odmerki, ki so jih preučevali v kliničnih študijah, so v razponu od 0,5 mg/kg do 1,25 mg/kg. Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil usklajen tako, da navaja priporočeni odmerek, kot je sprejet v večini držav, tj. 1 mg/kg, kar je v skladu s kliničnimi podatki in priporočili iz smernic za zdravljenje.

Indikacije za nestabilno angino pectoris in NSTEMI

Glede sheme odmerjanja enoksaparina pri teh indikacijah med državami ni razlik (1 mg/kg na 12 ur s podkožno injekcijo). Vendar je odbor CHMP ocenil, da mora za uskladitev s kliničnimi podatki in klinično prakso povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebovati priporočilo za acetilsalicilno kislino v odmerku od 75 mg do 325 mg.

Zdravljenje akutne STEMI

Pri tej indikaciji je bilo nekaj neskladij glede časa dajanja enoksaparina, kar se je med postopkom poenotilo. Odbor CHMP je opozoril, da se acetilsalicilna kislina v trenutni smernici ESC priporoča za vse bolnike brez kontraindikacij z začetnim peroralnim polnilnim odmerkom 150–300 mg (za bolnike, ki se še niso zdravili z acetilsalicilno kislino) in dolgoročnim vzdrževalnim odmerkom 75–100 mg/dan, ne glede na strategijo zdravljenja. Pri STEMI je treba navesti večji odmerek za prvi dan, kot so ga uporabili v študiji ExTRACT-TIMI 25.

Druge populacije

Zaradi razhajajočih se informacij med državami članicami so se posodobila tudi nadaljnja podpoglavja, vključno s pediatrično populacijo, starejšimi bolniki, bolniki z okvaro jeter in ledvic, in sicer v skladu z dogovorjenimi indikacijami in na podlagi razpoložljivih podatkov za omenjene populacije. Dodana so bila nadaljnja podpoglavja z informacijami o prehodu med natrijevim enoksaparinom in peroralnimi antikoagulantami ter priporočila za dajanje spinalne/epiduralne anestezije ali izvedbo lumbalne punkcije.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

To poglavje je bilo usklajeno tako, da enotno vključuje naslednje kontraindikacije, od katerih vse pred tem niso bile vključene povsod v EU ali pa je bila uporabljena različna terminologija:

- preobčutljivost za natrijev enoksaparinat, heparin ali njegove derivate, vključno z nizkomolekularnimi heparini, ali katero koli pomožno snov;
- gastrointestinalni ulkus, prisotnost maligne novotvorbe z velikim tveganjem za krvavitve, nedavni kirurški poseg na možganih, hrbtenjači ali očeh, znane varice v požiralniku ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti;
- anamneza imunske posredovane, s heparinom sprožene trombocitopenije v zadnjih 100 dneh ali v prisotnosti protiteles v obtoku (glejte tudi poglavje 4.4);
- spinalna ali epiduralna anestezija ali lokalna/področna anestezija, kadar se natrijev enoksaparin uporablja za zdravljenje v zadnjih 24 urah (s sklicem na poglavje 4.4);
- uporaba večodmernih vial z benzilalkoholom pri novorojenčkih ali nedonošenih novorojenčkih zaradi tveganja za sindrom lovljenja sape pri tej populaciji.

Nekatere države članice so imele pri terapevtskih indikacijah navedeno kontraindikacijo za hudo ledvično okvaro (očistek < 30 ml/min), kar je bilo v okviru napotitve na podlagi razpoložljivih podatkov, ki podpirajo uporabo pri tej populaciji, izločeno. Izločena je bila tudi predhodna kontraindikacija za uporabo pri bolnikih z zadnjim stadijem ledvične bolezni (očistek kreatinina < 15 ml/min) zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti pri tej populaciji, ki bi utemeljevali kontraindikacijo, vendar uporaba pri tej populaciji ni priporočena, kot je navedeno spodaj.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To poglavje je bilo popravljeno tako, da vključuje tveganje za akutni infekcijski endokarditis. Odobreno je bilo usklajeno besedilo o spremljanju števila trombocitov, pri čemer je treba upoštevati trenutne mednarodne smernice, da bi se izognili nepotrebemu spremljanju pri bolnikih z majhnim tveganjem za s heparinom sproženo trombocitopenijo. Druge spremembe vključujejo dopolnitev obstoječih informacij, ki so že navedene v drugih delih informacij o zdravilu:

- zmanjšanje odmerka pri bolnikih, starejših od 75 let, ki se zdravijo z enoksaparinom zaradi miokardnega infarkta z dvigom spojnice ST (STEMI);

- povečano tveganje za okvaro jeter;
- skrbno biološko spremljanje z merjenjem aktivnosti anti-Xa pri bolnikih z okvaro ledvic;
- uporaba enoksaparina ni priporočena pri bolnikih z zadnjim stadijem ledvičnega obolenja zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti pri tej populaciji, razen preprečevanja nastajanja strdkov pri bolnikih na dializi;
- ker se izpostavljenost natrijevemu enoksaparinatu bistveno poveča, se pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–30 ml/min) pri terapevtskih in profilaktičnih odmerkih priporoča prilagoditev odmerka;
- večja verjetnost krvavitve;
- pri bolnikih z anamnezo (> 100 dni) s heparinom sprožene trombocitopenije brez protiteles v obtoku je treba zdravilo uporabljati zelo previdno;
- med zdravljenjem z enoksaparinom se ne sme dajati spinalna/epiduralna anestezija oziroma izvajati lumbalna punkcija;
- zdravljenje je treba v primeru kožne nekroze in kožnega vaskulitisa prekiniti.

Dodano je bilo tudi besedilo, da je treba omogočiti sledljivost bioloških zdravil. Vključeni so bili še drugi deli, npr. „hiperkaliemija“, saj besedila po državah članicah niso bila enotna.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Poglavja od poglavja 4.5 do poglavja 6 so usklajena na podlagi ustreznih razpoložljivih informacij ali pa so spremenjena v skladu z najnovejšo predlogo za pregled kakovosti dokumentov. Te spremembe so bile večinoma tehnične in jih zato ne tem mestu ne obravnavamo podrobno.

Označevanje

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, kadar je bilo to ustrezno, vendar je bilo treba nekatera poglavja dopolniti na nacionalni ravni.

Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo je bilo usklajeno z upoštevanjem vseh popravkov v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki zadevajo navodilo za uporabo.

Neposredna komunikacija z zdravstvenimi delavci (DHPC)

Z upoštevanjem tveganja za napake pri uporabi zdravila in pojasnila glede indikacij in kontraindikacij se je odbor CHMP dogovoril o naslednjih ključnih sporočilih, ki jih je treba uporabljati v neposredni komunikaciji z zdravstvenimi delavci, tj. zdravniki splošne medicine, ortopedi, internisti, kardiologi, hematologi, kirurgi, farmacevti, medicinskimi sestrami (ali drugimi, glede na zdravstveni sistem v posamezni državi):

- Jakost enoksaparina bo od zdaj naprej izražena v mednarodnih enotah (i.e.) aktivnosti anti-Xa in v miligramih (mg): en miligram natrijevega enoksaparinata ustreza 100 i.e. aktivnosti anti-Xa.

Na primer pri napolnjenih injekcijskih brizgah z 0,4 ml bo jakost navedena kot:

<lokalno trgovsko ime 4 000 i.e. (40 mg)/0,4 ml> raztopina za injiciranje.

- Odmerjanje pri zdravljenju globoke venske tromboze (DVT) in pljučne embolije (PE) je bilo pojasnjeno na naslednji način:

natrijev enoksaparinat se lahko daje podkožno:

- bodisi kot enkrat dnevna injekcija s 150 i.e./kg (1,5 mg/kg), kar se uporablja pri nezapletenih bolnikih z majhnim tveganjem za ponovitev venske trombembolije;
- ali kot dvakrat dnevna injekcija s 100 i.e./kg (1 mg/kg), kar se uporablja pri vseh drugih bolnikih, npr. debelih bolnikih, bolnikih s simptomatsko pljučno embolijo, rakom, ponovljeno vensko trombembolijo ali proksimalno trombozo (trombozo iliakalne vene).

Shemo mora izbrati zdravnik na podlagi ocene posameznika, vključno z ovrednotenjem trombemboličnega tveganja in tveganja za krvavitve.

- Kontraindikacija pri bolnikih s hudo okvaro jeter (očistek kreatinina < 30 ml/min), ki je bila navedena v nekaterih državah članicah, je bila izbrisana iz informacij o zdravilu, vendar se uporaba pri bolnikih z zadnjim stadijem ledvične okvare (očistek kreatinina 15 ml/min) ne priporoča.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev informacij o zdravilu;
- odbor CHMP je na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru ocenil informacije o zdravilu, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravili;
- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor CHMP je obravnaval razlike, ugotovljene v obvestilu za zdravilo Lovenox in povezana imena, ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor CHMP je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor CHMP se je strinjal z usklajenimi informacijami o zdravilu Lovenox in povezanih imenih;

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Lovenox in povezana imena, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I).

Posledično je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lovenox in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in pogoji dovoljenja za promet z zdravilom.