

## **II lisa**

### **Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

Naatriumenoksapariin on madalmolekulaarne hepariin, mida turustatakse kaubandusliku nimetuse all Lovenox ja sarnased nimetused. Tegemist on antikoagulandiga, mida kasutatakse trombembooliliste haiguste raviks ja profülaktikaks. Ravimit manustatakse nahaaluse süstena või veenisiseselt. Lovenox (ja sarnased nimetused) on saanud müügiloo kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ning samuti Islandil ja Norras.

Enoksapariini peamised farmakoloogilised toimed on anti-Xa ja anti-IIa (antitrombiin) aktiivsus, mis sõltuvad selle seondumisvõimest antitrombiiniga. Lovenoxi (ja sarnased nimetused) süstelahusel on praegu müügiluba enam kui 140 riigis üle kogu maailma, sealhulgas kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ning Norras ja Islandil. Ravimi esimene müügiluba anti 3. aprillil 1987 Prantsusmaal.

Ravimil on praegu Euroopa Liidus müügiluba järgmiste tugevustega: 100 mg/ml (vastab 10 000 anti-Xa IU-le milliliitris) eeltäidetud süstlas, mitmeannuselises viaalis ja ampullis ning 150 mg/ml (vastab 15 000 anti-Xa IU-le milliliitris) eeltäidetud süstlas. Samuti on 100 mg / 10 ml viaali ja 10 x 40 mg (vastab 10 x 4000 anti-Xa IU-le) pensüstla müügiluba.

Et liikmesriigid on vastu võtnud erinevaid eespool nimetatud ravimi (ja sarnaste nimetuste) müügilubade otsuseid, teavitas Prantsusmaa Euroopa Raviametit direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 alusel tehtavast esildisest, et lahendada erinevused liikmesriikides heakskiidetud ravimiteaves ja ühtlustada kõnealuse ravimi erinev ravimiteave kogu Euroopa Liidus.

## Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiteave oli individuaalsete ravimite heakskiidetud näidustuste järgi jagatud järgmistesse osadesse:

- viaalide, ampullide ning eeltäidetud süstalde ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht sisaldasid kõiki heakskiidetud näidustusi;
- 10 000 IU (100 mg) / 10 ml süstelahust kasutatakse üksnes kehaväliseks dialüüsiks, seetõttu on ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 esitatud üksnes see näidustus;
- pensüstla ((10 x 4000 IU (10 x 40 mg)) ravimiteave sisaldab kõiki heakskiidetud näidustusi peale kehavälise dialüüsi.

## Lõik 1 „Ravimiparaadi nimetus“ ja lõik 2 „Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis“

Ravimi tugevus on erinevates liikmesriikides esitatud erinevalt – kas milligrammides (mg) või anti-Xa aktiivsuse rahvusvahelistes ühikutes (IU).

Ühelt poolt on tugevuse ja annustamise väljendamist milligrammides kasutatud suurema osa liikmesriikide müügilubades ning see võimaldab identifitseerida ja eristada erinevaid tugevusi/ravimivorme, mis hõlbustab ravimi väljakirjutamist, annustamist, apteegist väljaandmist ja manustamist. Teiselt poolt on teiste madalmolekulaarsete hepariinide tugevus enamikus Euroopa Liidu liikmesriikides väljendatud valdavalt anti-Xa aktiivsuse IU-des, mitte milligrammides, ja see vastab ka Euroopa farmakopöale (versioon 8.1, 2014), milles on hepariinide, sealhulgas madalmolekulaarsete hepariinide tugevus väljendatud anti-Xa aktiivsuse IU-des. Et tugevuse väljendamise ühtlustamine ühe üldtoodud variandi järgi oleks kaasa toonud tavapraktika muutuse mitmetes riikides, mis võib suurendada ravimivigade tekkevõimalust ja seeläbi suurendada tromboosi või raske verejooksu riski, muudeti sõnastust selliselt, et ravimi väliskarbil ja vahetul

sisepakendil (süstal) ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 1, 2 ja 4.2 on tugevus väljendatud mõlema ühikuna (anti-Xa aktiivsuse IU-des milliliitris ja selle ekvivalendina mg/ml-s).

#### **Lõik 4.1 – Näidustused**

Antud lõiku ühtlustati, et kõrvaldada sõnastuse erinevused profülaktika ja ravi näidustuste osas. Samuti ei olnud näidustused kõigil ravimi tugevustel samad, mida samuti esildise käigus käsitleti.

##### *Venoosse trombemboolia profülaktika kirurgiliste operatsioonide puhul*

Venoosse trombemboolia profülaktika osas kirurgiliste operatsioonide puhul otsustas inimravimite komitee, et on asjakohane lisada näidustusele patsiendi tromboosirisk Ameerika kliinilise farmaatsia kolleegiumi (American College of Clinical Pharmacy) juhiste järgi. Ühtlustatud näidustuses on seetõttu venoosse trombemboolilise haiguse profülaktika mõõduka ja suure riskiga kirurgiliste operatsioonide puhul, eelkõige ortopeediliste ja üldkirurgiliste operatsioonide puhul, sealhulgas vähioperatsioonide puhul.

##### *Venoosse trombemboolia profülaktika meditsiinilist ravi vajavatel patsientidel*

Terminoloogia, mida kasutati näidustuse osas venoosse trombemboolia profülaktika meditsiinilist ravi vajavatel patsientidel, oli eri liikmesriikides erinev. Ka selle näidustuse osas viitas inimravimite komitee Ameerika kliinilise farmaatsia kolleegiumi olemasolevatele juhistele ja eelistas näidustuse sõnastust, mis vastaks kirjanduses toodud kehtivatele soovitudele tromboosi profülaktikaks ägeda haigusega meditsiinilist ravi vajavatel patsientidel. Seetõttu sisaldab näidustuse sõnastus antud patsientide populatsioonis nüüd ägeda haigusega (näiteks äge südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, rasked infektsioonid või reumaatilised haigused) ja piiratud liikuvusega patsiente, kellel on suurem risk venoosse trombemboolia tekkeks.

##### *Süvaveeni trombemboolia ravi*

Süvaveeni trombemboolia ravi näidustuse osas varieerus selle täpne sõnastus eri liikmesriikides, mistõttu inimravimite komitee otsustas näidustuse ühtlustada, et see hõlmaks süvaveeni tromboosi ravi ja kopsuarteri emboolia ravi, välja arvatud kopsuarteri emboolia, mis tõenäoliselt vajab trombolüütilist ravi või kirurgilist ravi. Ühtlustatud näidustus põhineb ravijuhistel (Euroopa Kardioloogide Selts ja Ameerika kliinilise farmaatsia kolleegium) ning müügiloa hoidja esitatud kliiniliste uuringute ja kirjanduse andmetel.

##### *Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti ravi*

Enne käesoleva esildise menetlemise lõpetamist ei olnud ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti ravi näidustus kõigis liikmesriikides heaks kiidetud.

Antud näidustuse osas märkis inimravimite komitee Euroopa Kardioloogide Seltsi / Ameerika kardioloogide seltsi komitee ühist konsensusdokumenti müokardiinfarkti ümbermääratlemise osas, mis tõi ühtlasi kaasa ägeda koronaarsündroomi määratlemise ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarktina. Inimravimite komitee nõustus selle määratlusega enoksapariini näidustuses ning näidustus ühtlustati selliselt, et see hõlmaks ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti ravi koos samaaegse suukaudse atsetüülsalitsüülhappe manustamisega.

##### *Ägeda ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi*

Ägeda ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi osas märkis inimravimite komitee kesket kliinilist uuringut (EXTRACT-TIMI 25), mis viidi läbi ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarktiga patsientidel, kes vastasid alljärgnevale kriteeriumitele:

- meditsiinilist ravi saavad patsiendid (kellel ei kasutata algul invasiivseid protseduure, nagu perkutaanne koronaarne interventsioon või südame pärgarterite šunteerimine);
- patsiendid, kellel perkutaanne koronaarne interventsioon võidi teha mis tahes ajal pärast ebaõnnestunud fibrinolüüsi või edasilükkamatult korduva müokardi isheemia/-infarkti tõttu, aga kelle ravi oleks muudes olukordades vähemalt 48 tunniks edasi lükatud.

Inimravimite komitee kiitis heaks sõnastuse, mis on kooskõlas kliiniliste andmetega ja ravijuhistega (IIbB aste, Euroopa Kardioloogide Seltsi 2012. aasta juhised, Ameerika Südameassotsiatsiooni 2011. aasta juhised).

#### *Kehavälise trombi tekke ennetus hemodialüüsi ajal*

Kehavälise trombi tekke ennetuse näidustus hemodialüüsi ajal oli heaks kiidetud kõigi liikmesriikide ravimiteabes peale Madalmaade, mis ei pidanud esialgse müügiloa andmise ajal esitatud andmeid väljapakutud annustamisskeemi kohta piisavaiks. Muid olulisi erinevusi hemodialüüsi näidustuse osas Euroopa Liidu liikmesriikides heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes ei olnud. Inimravimite komitee otsustas antud näidustuse alles jätta ja lähtuda liikmesriikides kõige sagedamini kasutatud sõnastusest.

### **Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis**

Üldkokkuvõttes ühitati annustamise ja manustamisviisi alalõik enoksapariini ühtlustatud näidustusega.

#### *Venoosse trombemboolilise haiguse profülaktika*

Antud näidustuse osas mõõduka ja suure riskiga kirurgilise operatsiooni puhul otsustas inimravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõte peab kajastama asjaolu, et patsientide individuaalset trombemboolia riski saab hinnata valideeritud riski stratifitseerimise mudeli abil. Annustamine venoosse trombemboolia profülaktika korral meditsiinilist ravi vajavatel patsientidel ühtlustati Ameerika kliinilise farmaatsia kolleegiumi juhistega.

#### *Süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri emboolia ravi*

Süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri emboolia ravi osas otsustas inimravimite komitee esitatud andmete ning olemasolevate ravijuhiste alusel, et ühtlustatud näidustuse sõnastus peab süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri embooliaga patsientidel sisaldama üks kord ööpäevas süsti annusega 150 IU/kg (1,5 mg/kg) või kaks korda ööpäevas süsti annusega 100 IU/kg (1 mg/kg). Samuti otsustas inimravimite komitee, et kasutatava raviskeemi üle peab otsustama arst lähtuvalt patsiendi individuaalsest hindamisest, sealhulgas trombemboolia riski ja verejooksu riski hindamisest.

#### *Trombi tekke ennetus hemodialüüsi korral*

Annustamise lõigus antud näidustuse korral oli enamikus riikides enoksapariini annus 1 mg/kg ja mõnedes riikides oli antud näidustuse osas esitatud ka väiksem annus. Kliinilises uuringus kasutatud annused olid vahemikus 0,5 mg/kg kuni 1,25 mg/kg. Ravimi omaduste kokkuvõte ühtlustati, kasutades soovitatava annusena enamikus riikides heaks kiidetud annust 1 mg/kg, mis vastab kliinilistele andmetele ja ravijuhises toodud soovitudele.

#### *Ebastabiilne stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt*

Antud näidustuses osas ei olnud enoksapariini annuse osas (1 mg/kg iga 12 tunni tagant subkutaanselt) riikide vahel erinevusi. Samas otsustas inimravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõttes peab olema kliiniliste andmete ja kliinilise praktika kohaselt soovitus kasutada samal ajal atsetüülsalitsüülhapet annuses 75 mg kuni 325 mg.

#### *Ägeda ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti ravi*

Enoksapariini manustamise aja osas antud näidustuse korral oli tegemist mõningate erinevustega, mis menetluse käigus ühtlustati. Inimravimite komitee märkis, et kehtivates Euroopa Kardioloogide Seltsi juhistes soovitatakse ravistrateegiast sõltumata atsetüülsalitsüülhapet esialgses suukaudses küllastusannuses 150–300 mg ööpäevas kõigile patsientidele, kellel ei esine vastunäidustusi (patsiendid, kes ei olnud varem aspiriini saanud) ning pikaajalise säilitusannusena 75–100 mg ööpäevas. ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti osas tuleb märkida, et esimesel päeval on soovitatav kasutada suuremat annust, nagu kasutati ExTRACT-TIMI 25 uuringus.

#### *Muud patsientide populatsioonid*

Erineva teabe tõttu erinevates liikmesriikides ajakohastati kooskõlas kokkulepitud näidustustega ja olemasolevate andmete alusel ka muid alalõike, nagu lapsed, eakad, maksa- ja neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid. Lisati täiendavad alalõigud teabega naatriumenoksapariini ja suukaudsete antikoagulantide ravivahetuse kohta ning annustamissoovitused spinaal-/epiduraalanesteesia või lumbaalpunktsiooni korral.

### **Lõik 4.3 – Vastunäidustused**

Antud lõik ühtlustati, et selles oleks ühtmoodi ära toodud järgmised kõrvaltoimed, millest kõik ei olnud esitatud kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides või milliste osas oli kasutatud erinevat terminoloogiat:

- ülitundlikkus naatriumenoksapariini, hepariini või selle derivaatide suhtes, sealhulgas teiste madalmolekulaarsete hepariinide suhtes, või mis tahes abianete suhtes;
- seedetrakti haavand, suure verejooksuriskiga pahaloomulise kasvaja esinemine, hiljutine aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon, teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru veenilaiendid, arteriovenoossed malformatsioonid, veresoonte aneurüsmid või olulised seljaaju- või ajusisesed veresoonte anomaaliad;
- anamneesis immuunvahendatud hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia viimase 100 päeva vältel või veres ringlevate antikehade olemasolu (vt ka lõik 4.4);
- spinaal- või epiduraalanesteesia või lokoregionaalne anesteesia, kui naatriumenoksapariini on raviks kasutatud viimase 24 tunni vältel (viide lõigule 4.4);
- mitme bensüülalkoholi sisaldava viaali kasutamine vastsündinutel või enneaegsetel vastsündinutel tingituna hingeldussündroomi tekkeriskist antud patsientide populatsioonis.

Mõnedes liikmesriikides oli näidustuste lõigus vastunäidustusena välja tood neerufunktsiooni raske kahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), mis esildise menetlemise käigus eemaldati, tuginedes olemasolevatele andmetele antud patsientide populatsioonis. Samuti eemaldati varasem vastunäidustus ravimi kasutamiseks lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 15 ml/min) tingituna ohutusandmete puudumisest antud patsientide populatsioonis, mis sellist vastunäidustust õigustaks, samas ei ole naatriumenoksapariini kasutamine antud patsientide populatsioonis soovitatav, nagu on kirjeldatud allpool.

### **Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Antud alalõiku lisati ülevaatamise käigus ägeda infektsioosse endokardiidi risk. Ühetaoline sõnastus kiideti heaks trombotsüütide arvu jälgimise osas, et võtta arvesse kehtivaid rahvusvahelisi juhiseid, vältimaks ebavajalikku trombotsüütide arvu jälgimist hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia väikese riskiga patsientidel. Tehti ka muid muudatusi, et täiendada teavet, mis oli ravimiteabe teistes osades juba ära toodud:

- annuse vähendamine vähemalt 75-aastastel patsientidel, keda ravitakse naatriumenoksapariiniga ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti tõttu;
- maksafunktsiooni kahjustuse riski suurenemine;
- hoolikas bioloogiline jälgimine anti-Xa aktiivsuse määramise teel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel;
- enoksapariini kasutamine ei ole soovitatav lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel andmete puudumise tõttu selles patsientide populatsioonis, välja arvatud trombi tekke ennetuseks dialüüsravi saavatel patsientidel;
- raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15–30 ml/min) on soovitatav annuse kohandamine ravi- ja profülaktiliste annuste vahemikus, sest naatriumenoksapariini ekspositsioon on sellistel patsientidel oluliselt suurenenud;
- võimaliku verejooksu suurem tekkerisk;
- naatriumenoksapariini tuleb kasutada suure ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis (> 100 päeva tagasi) hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia ilma veres ringlevate antikehadeta;
- ravi ajal enoksapariiniga ei tohi kasutada spinaal-/epiduraalanesteesiati ega teostada lumbaalpunktsiooni;
- nahane kroosi ja kutaanse vaskuliidi korral tuleb ravi lõpetada.

Lõpuks lisati veel tekst soovitusena, mis aitab kaasa bioloogiliste ravimite kasutamise jälgimisele. Lisati mõned lõigud, näiteks „hüpokaleemia“, sest need ei olnud kõigis liikmesriikides samamoodi esindatud.

### **Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõigud**

Lõigud 4.5 kuni 6 ühtlustati, lisades asjakohase olemasoleva teabe või muutes neid dokumentide kvaliteedi läbivaatamise malli sõnastuse kohaselt. Need muudatused olid oma peamiselt tehnilised ja seetõttu ei ole neid antud dokumendis täpsemalt käsitletud.

### **Pakendi märgistus**

Ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud asjakohased muudatused viidi läbivalt sisse pakendi märgistusse, kuid mõned lõigud tuleb täita riiklikult.

### **Pakendi infoleht**

Pakendi infolehte on ühtlustatud, arvestades kõiki muudatusi ravimi omaduste kokkuvõttes, mis on asjakohased pakendi infolehes kajastamiseks.

### **Tervishoiuspetsialistidele suunatud teave**

Võttes arvesse ravimivigade riski ning täpsustusi ravimi näidustuste ja vastunäidustuste osas, leppis inimravimite komitee kokku järgmistes peamistes sõnumites, mida tuleb kasutada tervishoiuspetsialistide teabes perearstidele, ortopeedidele, sisearstidele, kardioloogidele, hematoloogidele, kirurgidele, apteekritele ja õdedele (või muudele spetsialistidele, sõltuvalt riiklikust tervishoiusüsteemist):

- enoksapariini tugevus on nüüd väljendatud nii anti-Xa aktiivsuse rahvusvahelistes ühikutes (IU) kui ka milligrammides (mg); 1 mg naatriumenoksapariini vastab anti-Xa aktiivsuse 100 IU-le.

Näiteks 0,4 ml eeltäidetud süstalde tugevus on esitatud järgmiselt:

<Ravimi kaubanduslik nimetus> 4000 IU (40 mg) / 0,4 ml süstelahus.

- Annust süvaveeni tromboosi ja kopsuarteri emboolia ravis on täpsustatud järgmiselt.

Naatriumenoksapariini võib manustada subkutaanselt:

- süstina üks kord ööpäevas annuses 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kaasuvate riskiteguriteta patsientidele, kellel on väike risk venoosse trombemboolia taastekkeks
- või süstina kaks korda ööpäevas annuses 100 IU/kg (1 mg/kg) kõigile ülejäänud patsientidele, nagu rasvunud, sümptomaatilise kopsuarteri emboolia, vähi, korduva venoosse trombemboolia või proksimaalse (niudeveeni) tromboosiga patsiendid.

Kasutatava raviskeemi üle peab otsustama arst lähtuvalt patsiendi individuaalsest hindamisest, sealhulgas trombemboolia riski ja verejooksu riski hindamine.

- Vastunäidustus ravimi kasutamiseks neerufunktsiooni raske kahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, mis oli heaks kiidetud mõnedes Euroopa Liidu liikmesriikides, eemaldati ravimiteabest, samas ei ole ravimi kasutamine lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiini kliirens < 15 ml/min) patsientidel soovitatav, välja arvatud trombi tekke ennetuseks dialüüsravi saavatel patsientidel.

## Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et:

- esildise kohaldamisala oli ravimiteabe ühtlustamine,
- müügiloa hoidjate esitatud ravimiteabe hindamisel tugineti esitatud dokumentidele ja komitees toimunud teaduslikule arutelule,
- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- komitee arutas Lovenoxi ja sarnaste nimetuste kohta tehtud teatises tuvastatud lahknevusi, samuti ravimiteabe ülejäänud lõike,
- komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud andmed kavandatava ravimiteabe ühtlustamise toetuseks;
- leppis komitee kokku Lovenoxi ja sarnaste nimetuste ravimiteabe ühtlustamises;

soovitas inimravimite komitee muuta Lovenoxi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte on esitatud III lisas.

Seega järeldas inimravimite komitee, et Lovenoxi ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes ja müügiloa tingimustes tehakse kokkulepitud muudatused.