

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Enoksapariinatrium on pienimolekyylinen hepariini, jota on saatavana kauppanimellä Lovenox ja muilla kauppanimillä. Tätä antikoagulanttia käytetään tromboembolisten tapahtumien hoidossa ja ehkäisyssä. Se annetaan injektiona ihon alle tai laskimoon. Lovenox ja valmisteiden muut kauppanimet on hyväksytty kaikissa EU:n jäsenvaltioissa sekä Islannissa ja Norjassa.

Enoksapariinin pääasialliset farmakologiset ominaisuudet ovat anti-Xa- ja anti-IIa-aktiivisuus (antitromboottinen vaikutus), joka perustuu sen sitoutumiseen antitrombiinin kanssa. Lovenox-injektioliuos, jota on saatavana myös muilla kauppanimillä, on tällä hetkellä hyväksytty yli 140 maassa koko maailmassa, myös kaikissa Euroopan unionin (EU) jäsenvaltioissa sekä Norjassa ja Islannissa. Ensimmäinen myyntilupa myönnettiin Ranskassa 3. huhtikuuta 1987.

Valmiste on tällä hetkellä rekisteröity EU:ssa 100 mg/ml:n pitoisuuksina (vastaa 10 000 IU anti-Xa/ml) esitäytetyissä kerta-annosruiskuissa, moniannosinjektiopulloissa ja ampulleissa sekä 150 mg/ml:n esitäytetyissä kerta-annosruiskuissa (vastaa 15 000 IU anti-Xa/ml). Myös 100 mg/10 ml:n injektiopullot ja 10 x 40 mg:n kynät (vastaa 10 x 4 000 IU anti-Xa) ovat hyväksyttyjä.

Koska jäsenvaltioissa on tehty erilaisia päätöksiä edellä mainitun valmisteiden ja muiden kauppanimien hyväksynnästä, Ranska ilmoitti lääkevalmistekomitealle/ Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen edellä mainittua valmistetta koskevan virallisen lausuntomenettelyn aloittamisesta, jotta kansallisesti hyväksytyjen tuotetietojen eroavuudet voitaisiin poistaa ja siten yhtenäistää erilaiset tuotetiedot Euroopan unionissa.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Tuotetiedot jaettiin seuraavalla tavalla yksittäisten valmisteiden hyväksytyjen käyttöaiheiden mukaan:

- Injektiopulloja, ampulleja ja esitäytettyjä kerta-annosruiskuja koskeva valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste kattavat kaikki hyväksytyt käyttöaiheet.
- 10 000 IU (100 mg)/10 ml:n injektioliuosta käytetään vain ekstrakorporaalisessa dialyysissä, joten kohta 4.1 kattaa vain tämän käyttöaiheen.
- Kynäpakkaus (10 x 4 000 IU (10 x 40 mg)) käsittää kaikki hyväksytyt käyttöaiheet lukuun ottamatta käyttöä ekstrakorporaalisessa dialyysissä.

Kohta 1 – Lääkevalmisteen nimi ja kohta 2 – Laadullinen ja määrällinen koostumus

Valmisteen vahvuus ilmaistaan eri tavoin eri jäsenvaltioissa, joko mg:na tai IU anti-Xa/ml:na.

Merkintä ja annostus milligrammoina on yhdenmukainen suurimassa osassa EU:ta annettujen hyväksyntien kanssa. Näin voidaan myös yksilöidä ja erotella toisistaan erilaiset pakkaustavat ja helpottaa valmisteen määräämistä, annostusta, jakamista ja antoa. Toisaalta muiden pienimolekyylisten hepariinien osalta ilmaistaan useimmissa jäsenvaltioissa anti-Xa-aktiivisuus IU:na eikä milligrammoina, mikä on Euroopan farmakopean (versio 8.1, 2014) mukaista, jossa hepariinien, myös pienimolekyylisten hepariinien, voimakkuus ilmaistaan anti-Xa-aktiivisuuden osalta IU:na. Koska vahvuuden merkitsemisen yhdenmukaistaminen yhteen vaihtoehtoon olisi johtanut muutoksiin vakiintuneessa käytännössä useissa valtioissa ja koska tämä voisi lisätä lääkityspoitikkeamien riskiä, joka voisi johtaa tromboosiin tai runsaaseen verenvuotoon, sanamuotoa

on muutettu siten, että voimakkuus ilmaistaan molemmissa yksiköissä (IU anti-Xa/ml ja vastaava mg/ml) ulkopakkauksessa ja sisäpakkauksessa (injektioruiskussa) sekä kohdissa 1, 2 ja 4.2.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Kohdassa yhdenmukaistettiin profylaksian ja käyttöaiheiden täsmällisen sanamuodon vaihtelu. Lisäksi käyttöaiheet eivät ole samat tuotteen eri vahvuuksilla, ja tätä tarkasteltiin osana menettelyä.

Laskimotromboembolian profylaksia kirurgisilla potilailla

Kirurgisten potilaiden laskimotromboembolian profylaksian osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että on asianmukaista merkitä viittaus potilaan tromboembolisen tapahtuman riskitasoon ACCP:n (American College of Clinical Pharmacy) ohjeiden mukaisesti. Tämän vuoksi yhdenmukaistetuissa käyttöaiheissa mainitaan laskimotromboembolian profylaksia kohtalaisen ja suuren riskin kirurgisilla potilailla, erityisesti ortopedisen kirurgian ja yleiskirurgian, kuten syöpäkirurgian potilailla.

Laskimotromboembolian profylaksia sisätautipotilailla

Sisätautipotilaiden laskimotromboembolian profylaksian osalta käytetty terminologia vaihteli jäsenvaltioiden kesken. Lääkevalmistekomitea nojautui myös tämän käyttöaiheen osalta ACCP:n ohjeisiin ja kannatti sanamuotoa, joka on yhdenmukaisempi kirjallisuuden nykyisten akuuttipotilaan tromboembolian profylaksiaa koskevien suositusten kanssa. Tämän populaation osalta käyttöaiheen sanamuotoon sisältyy tämän vuoksi nyt akuuttipotilaan sairaus (kuten sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, vakavat infektiot tai reumataudit) sekä laskimotromboembolian riskiä lisäävä liikuntarajoitus.

Syvän laskimotromboembolian hoito

Syvän laskimotromboembolian hoidon osalta sanamuoto vaihteli jäsenvaltioiden kesken, ja lääkevalmistekomitea harkitsi käyttöaiheen yhdenmukaistamista käsittämään syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoidon pois lukien sellaisen keuhkoembolian, joka todennäköisesti vaatii trombolyyttihoidon tai leikkausta. Yhdenmukaistettu käyttöaihe perustuu hoitosuositukseen (ESC (European Society of Cardiology) ja ACCP) sekä myyntiluvan haltijan esittämiin kliinisiin tutkimuksiin ja kirjallisuustietoihin.

Epävakaan angina pectoriksen ja sydäninfarktin ilman ST-nousuja (NSTEMI) hoito

Valmisteen käyttö epävakaan angina pectoriksen ja NSTEMI:n hoidossa ei ollut sallittua kaikissa jäsenvaltioissa ennen tämän menettelyn loppuunsaattamista.

Tämän käyttöaiheen osalta lääkevalmistekomitea pani merkille ESC:n ja ACCP:n yhteisen konsensusasiakirjan sydäninfarktin (MI) uudelleenmäärittelystä, joka johti akuutin koronaarisyndrooman (ACS) määritelmän tarkistamiseen epävakaaksi angina pectorikseksi ja sydäninfarktiksi ilman ST-nousuja. Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän määritelmän käytön enoksapariinin merkinnöissä, ja käyttöaihe yhdenmukaistettiin kattamaan myös epävakaan angina pectoriksen ja NSTEMI:n hoidon yhdessä suun kautta annetun asetyylisalisyylihapon kanssa annettuna.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Akuutin ST-nousuinfarktin hoidon osalta lääkevalmistekomitea otti huomioon, että avaintutkimus (ExTRACT-TIMI 25) toteutettiin STEMI-potilailla, jotka täyttivät seuraavat kriteerit:

– Lääkehoitoa saavat potilaat (joille ei tehdä ensisijaisesti invasiivista toimenpidettä, kuten koronaariangioplastia (PCI) tai sepelvaltimo-ohitusleikkaus (CABG)).

Potilaat, joille PCI voidaan tehdä koska tahansa fibrinolyysin epäonnistumisen vuoksi tai kiireesti toistuvan myokardiaalisen iskemian/infarktin vuoksi, kun tätä oli lykättävä vähintään 48 tuntia.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi sanamuodon, joka on yhdenmukainen kliinisten tietojen ja hoitosuosittelujen kanssa (vuoden 2012 ESC:n hoitosuositus, luokka IIbB, vuoden 2011 AHA:n (American Heart Association) suositus).

Tromboosien ehkäisy elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana

Käyttöaihe tromboosien ehkäiseminen elimistön ulkopuolisessa verenkierrossa hemodialyysin aikana mainittiin tuotetiedoissa kaikissa jäsenvaltioissa lukuun ottamatta Alankomaita, joka katsoi alkuperäisen myyntiluvan antamisen aikaan, että tiedot eivät ehdotetun annostuksen kannalta olleet riittäviä. Muita merkittäviä eroja hemodialyysikäyttöaiheen osalta ei esiintynyt EU:n jäsenvaltioissa hyväksytyissä kansallisissa valmisteyhteenvedoissa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että käyttöaiheen sanamuoto olisi säilytettävä jäsenvaltioissa yleisimmin hyväksytyn sanamuodon mukaisena.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Yleisesti ottaen annostusta ja antotapaa koskeva alakohta oli yhdenmukaistettu enoksapariinin yhdenmukaistettujen käyttöaiheiden kanssa.

Laskimotromboembolian profylaksia

Tämän käyttöaiheen osalta kirurgisilla potilailla, joilla riski on kohtalainen tai suuri, lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedossa olisi otettava huomioon, että potilaan yksilöllinen tromboemboliariski voidaan arvioida validoidun riskin stratifiointimallin avulla. Annostus laskimotromboembolian profylaksiassa sisätautipotilailla yhdenmukaistettiin ACCP:n suositusten mukaisesti.

Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian hoito

SLT:n ja keuhkoembolian hoidon osalta lääkevalmistekomitea katsoi toimitettujen tietojen ja saatavissa olevien hoitosuosittelujen perusteella, että yhdenmukaistettuun sanamuotoon olisi sisällyttävä joko kerran päivässä annettava 150 IU/kg (1,5 mg/kg) -injektio tai kahdesti päivässä annettava 100 IU/kg -injektio (1 mg/kg) SLT- ja keuhkoemboliapotilaille. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että lääkärin olisi valittava annostusohjelma yksilöllisen arvioinnin perusteella, johon sisältyy tromboembolian riskin ja verenvuotoriskin arviointi.

Tromboosien ehkäisy hemodialyysin aikana

Annostukseksi tätä käyttöaihetta varten suurimmassa osassa jäsenvaltioita mainittiin 1mg/kg enoksapariiniannos. Muutamassa valtiossa tämän käyttöaiheen osalta esitettiin pienempi annos. Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut annokset vaihtelivat 0,5 mg:n/kg ja 1,25 mg:n/kg välillä. Valmisteyhteenvedoa yhdenmukaistettiin siten, että suositusannoksena esitetään useimmissa valtioissa hyväksytty 1 mg/kg, joka on yhtenevä kliinisten tietojen ja hoitosuosittelujen kanssa.

Käyttöaiheet epästabili angina pectoris ja NSTEMI

Enoksapariinin annostusohjeissa (1 mg/kg 12 tunnin välein ihonalaisena injektiona) näiden käyttöaiheiden osalta ei esiintynyt eroavuuksia jäsenvaltioiden kesken. Lääkevalmistekomitea

katsoi kuitenkin, että asetyylisalisyylihappoa (ASA) tulisi suositella valmisteyhteenvedossa 75 mg–325 mg kliinisten tietojen ja käytäntöjen mukaisesti.

Akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) hoito

Tämän käyttöaiheen osalta havaittiin joitakin eroavuuksia enoksapariinin annon ajoituksessa, ja nämä yhdenmukaistettiin menettelyssä. Lääkevalmistekomitea totesi, että ESC:n nykyisessä suosituksessa ASA:a suositellaan kaikille potilaille, jollei se ole vasta-aiheista, aluksi 150–300 mg (aspiriinia käyttämättömille potilaille) suun kautta ja jatkossa 75–100 mg/päivässä pitkäaikaisesti hoitostrategiasta riippumatta. STEMI:n osalta olisi mainittava ExTRACT-TIMI 25 -tutkimuksessa ensimmäisenä päivänä annettu suurempi annos.

Erityisryhmät

Koska jäsenvaltioiden välillä esiintyi eroavuuksia tiedoissa, myös muihin alakohtiin tehtiin päivityksiä, jotka koskivat pediatria potilaita, iäkkäitä potilaita sekä munuaisten ja maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita. Ne perustuivat näitä populaatioita koskeviin saatavilla oleviin tietoihin. Alakohtiin lisättiin tietoja enoksapariininatriumin vaihtamisesta suun kautta otettavaan antikoagulanttiin sekä suosituksia antotavasta potilaille, joille tehdään spinaali- tai epiduraalianestesia tai lumbaalipunktio.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Tätä kohtaa yhdenmukaistettiin vasta-aiheiden esittämiseksi yhdenmukaisella tavalla, koska kaikkia niistä ei mainittu kaikkialla EU:ssa tai niistä käytettiin seuraavia erilaisia ilmauksia:

- Yliherkkyys enoksapariininatriumille, hepariinille tai sen johdoksille sekä muille pienimolekyylisille hepariineille tai apuaineille.
- Gastrointestinaalinen ulkus, pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy vakavien verenvuotojen riski, äskettäin tehty aivo-, selkäranka- tai silmäleikkaus, tiedossa oleva tai epäilty ruokatorven laskimolaajentuma, arteriovenoosinen malformaatio, vaskulaarinen aneurysma tai merkittävä intraspinaalinen tai intraserebraalinen vaskulaarinen poikkeavuus.
- Hepariinista johtuva immuunivälitteinen trombosytopenia (HIT) viimeksi kuluneiden sadan päivän aikana tai vasta-aineet verenkierrossa (ks. myös kohta 4.4).
- Spinaali- tai epiduraalianestesia tai paikallispuudutus, kun enoksapariinia käytetään hoitona edeltävien 24 tunnin aikana (viittaus kohtaan 4.4).
- Bentsyylialkoholia sisältävien moniannosinjektiopullojen käyttö vastasyntyneillä tai keskosilla tähän populaation liittyvän gasping-oireyhtymän riskin vuoksi.

Joissain jäsenvaltioissa mainittiin käyttöaiheissa vasta-aiheena vakava munuaisten vajaatoiminta (puhdistuma < 30 ml/min). Se poistettiin osana menettelyä saatavissa olevien tietojen perusteella, jotka tukivat käyttöä tässä populaatiossa. Myös aiempi vasta-aihe, joka koski käyttöä munuaisten loppuvaiheen vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma < 15 ml/min), poistettiin, koska vasta-aiheen perustelua koskevat turvallisuustiedot tämän populaation osalta puuttuvat. Käyttöä ei kuitenkaan suositella tässä populaatiossa, kuten jäljempänä esitetään.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tätä kohtaa tarkistettiin, ja siihen lisättiin akuutin endokardiitin riski. Verihiutaleiden määrän seurannan osalta hyväksyttiin yhdenmukainen sanamuoto, jossa otetaan huomioon nykyiset

kansainväliset suositukset, tarpeettoman seurannan välttämiseksi potilailla, joilla on vähäinen hepariinista johtuvan immuunivälitteisen trombosytopenian (HIT) riski. Muita muutoksia tehtiin tuotetietojen muissa osissa jo esitettyjen tietojen täydentämiseksi seuraavasti:

- Annostuksen pienentäminen yli 75-vuotiailla potilailla, joilla enoksapariinilla hoidetaan ST-nousuinfarktia (STEMI).
- Maksan vajaatoiminnan riskin lisääntyminen.
- Anti-Xa-aktiivisuuden huolellinen biologinen seuranta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.
- Enoksapariinin käyttöä ei suositella munuaisten loppuvaiheen vajaatoiminnassa, koska tietoa hoidosta tässä populaatiossa ei ole, paitsi dialyysipotilaiden tromboosien muodostumisen ehkäisyssä.
- Munuaisten vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min), joilla enoksapariinatriumille altistuminen lisääntyy merkittävästi, suositellaan annoksen mukauttamista hoidossa ja profylaksiassa.
- Lisääntynyt verenvuodon riski.
- Jos potilaalla on ollut (>100 päivää) hepariinista johtuva immuunivälitteinen trombosytopenia ilman vasta-aineita verenkierrossa, käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta.
- Spinaali-/epiduraalianestesiaa tai lumbaalipunktiota ei saa tehdä enoksapariinihoidon aikana.
- Hoito on lopetettava, jos ilmenee ihonekroosia ja ihovaskuliittia.

Lopuksi lisättiin sanamuoto biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden edistämiseksi. Muita kohtia kuten "hyperkalemia" lisättiin, koska näiden sanamuoto ei ollut yhdenmukainen kaikissa jäsenvaltioissa.

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Kohdat 4.5–6 yhdenmukaistettiin asiaankuuluvan saatavilla olevan tiedon perusteella tai niitä tarkistettiin viimeisimmän QRD-mallin mukaisesti. Nämä muutokset olivat luonteeltaan pääosin teknisiä, joten niitä ei tarkastella tässä yksityiskohtaisesti.

Myyntipäälysmerkinnät

Valmisteyhteenvedoon tehdyt muutokset otettiin huomioon myyntipäälysmerkinnöissä yhdenmukaisesti, mutta tietyt kohdat jätettiin täytettäväksi kansallisesti.

Pakkausseloste

Pakkausseloste on yhtenäistetty, ja siinä on otettu huomioon kaikki ne valmisteyhteenvedon muutokset, joilla on merkitystä pakkausselosteen kannalta.

Suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje (DHPC)

Lääkityspoikkeamien riskin huomioon ottamiseksi ja selventääkseen käyttöaiheita ja vasta-aiheita lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat keskeiset viestit, jotka on määrä sisällyttää suoraan

terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun kirjeeseen (DHPC), joka lähetetään lääkäreille, ortopedeillem, sisätautilääkäreille, kardiologeille, hematologeille, kirurgeille, farmaseuteille ja sairaanhoitajille (tai muille kansallisen terveydenhuoltojärjestelmän mukaisesti):

- enoksapariinin vahvuus ilmaistaan vastedes sekä kansainvälisinä anti-Xa-aktiivisuuden yksikköinä (IU) että milligrammoina (mg): Yksi milligramma enoksapariinia vastaa 100 IU:ta anti-Xa-aktiivisuutta.

Esimerkiksi 0,4 ml:n esitetyissä ruiskuissa vahvuus merkitään seuraavasti:

<paikallinen kauppanimi> 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektioneste.

- Annostusta syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian hoidossa on selvennetty seuraavasti:

Enoksapariinatriumia voidaan antaa ihon alle

- o joko 150 IU/kg (1,5 mg/kg) kerran päivässä annettavana injektiona: potilaat, joilla ei ole komplikaatioita ja joiden laskimotromboemboolian riski on vähäinen
- o tai 100 IU/kg (1 mg/kg) kaksi kertaa päivässä injektiona: kaikki muut potilaat, kuten ylipainoiset potilaat, potilaat, joilla on symptomaattinen keuhkoembolia, syöpä, toistuvia laskimotromboembolioita tai proksimaalinen tromboosi (vena iliaca).

Lääkärin olisi valittava annosteluohjelma yksilöllisen arvioinnin perusteella, joka käsittää tromboemboolian riskin ja verenvuotoriskin arvioinnin.

- Tuotetiedoista poistettiin joissain jäsenvaltioissa esitetty vasta-aihe vakavan munuaisten vajaatoiminnan (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min) potilaiden osalta. Käyttöä potilailla, joilla on munuaisten loppuvaiheen vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 15 ml/min), ei kuitenkaan suositella muissa tapauksissa kuin verihyytymien ehkäisyssä dialyysipotilailla.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon yhtenäistäminen.
- Myyntiluvan haltijoiden ehdottamia tuotetietoja on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta.
- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea tarkasteli Lovenoxia ja valmisteiden muita kauppanimiä koskevassa ilmoituksessa mainittuja eroja sekä tuotetietojen muita kohtia.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut tuotetietojen ehdotettua yhtenäistämistä varten.
- Komitea sopi Lovenoxin ja valmisteiden muiden kauppanimien yhdenmukaisista tuotetiedoista.

Lääkevalmistekomitea suositteli Lovenoxin ja valmisteiden muiden kauppanimien myyntiluvan ehtojen muuttamista. Niitä koskevat tuotetiedot esitetään liitteessä III (ks. liite I).

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Lovenoxin ja valmisteiden muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan tuotetietoihin ja myyntiluvan ehtoihin tehdään hyväksytyt muutokset.