

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Enoksaparin-natrij je heparin male molekularne težine koji se na tržište stavlja pod trgovačkim nazivom Lovenox i povezanim nazivima. Taj antikoagulans koristi se u liječenju i profilaksi tromboembolijskih poremećaja. Daje se injekcijom supkutano ili intravenozno. Lovenox i povezani nazivi odobreni su u svim državama članicama EU-a, kao i u Islandu i Norveškoj.

Glavna farmakološka svojstva enoksaparina uključuju djelovanje antifaktora Xa i IIa (antitrombin) koji su ovisni o sposobnostima vezanja za antitrombin. Lovenox i otopine povezanih naziva za injektiranje trenutačno su odobreni u više od 140 država diljem svijeta, uključujući sve države članice Europske unije (EU), kao i Island i Norvešku. Prvo odobrenje za stavljanje u promet (MA) odobreno je u Francuskoj 3. travnja 1987.

Ovaj je proizvod trenutačno registriran u EU-u u koncentraciji od 100 mg/mL (jednako 10 000 IU anti-Xa/mL) u unaprijed napunjenim štrcaljkama, bočicama s više doza, ampulama i u koncentraciji od 150 mg/mL (jednako 15 000 IU anti-Xa/mL) u unaprijed napunjenim štrcaljkama. Bočice od 100 mg/10 mL i olovka od 10 x 40 mg (jednako 10 x 4 000 IU anti-Xa) također su odobrene.

Zbog različitih odluka na nacionalnoj razini koje su donijele države članice u pogledu odobrenja za prethodno navedeni proizvod (i srodne lijekove) Francuska je obavijestila Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) / Europsku agenciju za lijekove o pokretanju postupka upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uskladile razlike među nacionalnim odobrenjima u pogledu informacija o proizvodu, a s ciljem da te informacije budu usklađene na cijelom području EU-a.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Informacije o lijeku podijeljene su u skladu s indikacijama za koje su pojedinačni lijekovi odobreni:

- Sažetak opisa svojstava lijekova i uputa o lijeku koja se odnosi na bočice, ampule i napunjene štrcaljke pokriva sve odobrene indikacije,
- Primjena otopine od 10,000 IU (100 mg)/10 mL za injektiranje koristi se samo za vantjelesnu dijalizu i stoga je samo ta indikacija pokrivena u odjeljku 4.1,
- Primjena olovke (10 x 4,000 IU (10x 40 mg)) sadrži sve odobrene indikacije osim uporabe u vantjelesnoj dijalizi.

Odjeljak 1. – Naziv medicinskog proizvoda i Odjeljak 2. – Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jakost lijeka izražava se različito u različitim državama članicama, ili pomoću miligrama ili pomoću aktivnosti IU antifaktora Xa.

S jedne strane, izražavanje i doziranje u miligramima u skladu je s odobrenjima u većini EU-a i omogućuje identifikaciju i razlikovanje različitih prezentacija čime se omogućuje jednostavnije propisivanje recepata, doziranje, davanje i primjenu. S druge strane, drugi heparini niske molekularne težine (LMWH) u većini država članica EU-a uglavnom se izražavaju pomoću IU aktivnosti anti-Xa, a ne u miligramima. To je u skladu s Europskom farmakopejom (verzija 8.1, 2014.) za izražavanje jakosti heparina, uključujući LMWH u IU aktivnosti anti-Xa. Budući da bi usklađivanje izražavanja jakosti jedne od mogućnosti dovelo do promjena prihvaćene prakse u nekoliko zemalja, povećanja rizika od pogrešaka pri davanju lijekova i većeg rizika od tromboze ili ozbiljnog krvarenja, tekst je izmijenjen kako bi izrazio jačinu u obje jedinice (u IU anti-Xa/mL i istoznačnoj vrijednosti u mg/mL) na vanjskoj ambalaži i pakiranju (štrcaljka) te u odjeljcima 1, 2 i 4.2.

Odjeljak 4.1. – Terapijske indikacije

Ovaj je odjeljak usklađen kako bi se u obzir uzele varijacije u točnom tekstu u pogledu profilakse i indikacija za liječenje. Štoviše, indikacije nisu bile iste ovisno o jačini proizvoda, a to je obrađeno u postupku upućivanja.

Profilaksa venske tromboembolije u bolesnika koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu

Za profilaksu venske tromboembolije u bolesnika koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu, CHMP smatra da bi u bolesnika trebalo označiti indikaciju za razinu rizika od tromboze u skladu sa smjernicama AMeričke udruge za kliničku farmakologiju (ACCP). Usklađena indikacija stoga navodi profilaksu venske tromboembolijske bolesti u bolesnika s umjerenim i visokim rizikom, posebno u onih koji se podvrgavaju ortopedskom ili općekirurškom zahvatu, uključujući onkolške zahvate.

Profilaksa venske tromboembolije u bolesnika

Terminologija koja se koristi za indikaciju venske tromboembolije u bolesnika razlikuje se u državama članicama. CHMP je i tu indikaciju uključio u postojeće smjernice ACCP-a te je predložio tekst koji je usklađeniji s trenutačnim preporukama za tromboprofilaksu u bolesnika s akutnim bolestima u literaturi. Tekst indikacije za tu skupinu stoga obuhvaća bolesnike s akutnom bolesti (na primjer akutno zatajenje srca, respiratorno zatajenje, teške infekcije kao i reumatske bolesti) i smanjenom mobilnosti kao bolesnike s visokim rizikom o venske tromboembolije.

Liječenje duboke venske tromboembolije

Točan tekst koji se odnosi na liječenje duboke venske tromboembolije razlikovao se u državama članicama te je CHMP razmotrio usklađivanje indikacije kako bi obuhvaćala liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije, isključujući plućnu emboliju koja vjerojatno zahtijeva trombolitičku terapiju ili operaciju. Usklađena indikacija temelji se na smjernicama za liječenje (Europsko kardiološko društvo (ESC) i ACCP), kao i kliničkom ispitivanju i podacima iz literature koje je predstavio MAH.

Liječenje nestabilne angine (UA) i infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI)

Liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez ST elevacije nije ovlašteno u svim državama članicama prije zaključivanja ovog upućivanja.

Uzimajući u obzir tu indikaciju, CHMP je ukazao na konsenzus dokument zajedničkog odbora ESC-a / Američkog kardiološkog društva o promjeni definicije infarkta miokarda. To je dovelo do revizije definicije akutnih koronarnih sindroma (ACS) nestabilne angine i infarkta miokarda bez ST elevacije. CHMP je pristao na korištenje te definicije u označavanju enoksaparina. Indikacija je usklađena tako da sadrži liječenje nestabilne angine i infarkta miokarda bez ST elevacije koji se primjenjuje u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

Liječenje akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI)

U pogledu liječenja akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom CHMP je ukazao na to da je glavno ispitivanje (ExTRACT-TIMI 25) provedeno na bolesnicima s infarktomiokarda sa ST elevacijom koji ispunjavaju sljedeće kriterije:

- bolesnici koji se bolnički liječe (koji se ne podvrgavaju primarnom invazivnom zahvatu kao što je perkutani koronarni zahvat ili operacija premošćivanja koronarne arterije);

Bolesnici u kojih se perkutani koronarni zahvat mogao provesti u svakom trenutku zbog neuspjele fibrinolize ili hitno u slučaju ponavljajućeg infarkta miokarda, ali je zahvat u drugim situacijama trebao biti odgođen barem 48 sati.

CHMP usvojio je tekst koji je u skladu s kliničkim podacima i smjernicama za liječenje (razred IIBB u smjernicama ESC-a iz 2012., smjernicama Američke udruge za srce (AHA) iz 2011.).

Prevenција stvaranja tromba u vantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize

U pogledu prevencije stvaranja tromba u vantjelesnoj cirkulaciji tijekom hemodijalize, sve su države članice imale tu indicaciju u informacijama o lijeku osim Nizozemske koja predložene podatke o doziranju nije smatrala dostatnim u vrijeme početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Međutim, u nacionalnim sažecima opisa svojstava lijeka koji su odobreni u državama članicama EU-a ne postoje druge značajne razlike za indicaciju hemodijalize. CHMP uskladio je indicaciju s najuobičajenijim tekstom koji je prihvaćen u tim državama.

Odjeljak 4.2. – Doziranje i način primjene

Općenito, pododjeljci o doziranju i načinu primjene usklađeni su s usklađenim indicijama za enoksaparin.

Profilaksa venske tromboembolije

U pogledu ove indicacije, CHMP je utvrdio da bi se u sažecima opisa svojstava trebalo naznačiti da se u bolesnika s umjerenim i visokim rizikom koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu može procijeniti pojedinačni rizik od tromboembolije na temelju provjerenog modela za stratifikaciju rizika. Doziranje profilakse venske tromboembolije u bolesnika usklađeno s smjernicama ACCP-a.

Liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije

Za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije CHMP je na temelju dostupnih podataka i postojećih smjernica za liječenje utvrdio da bi usklađeni tekst trebao obuhvaćati primjenu injekcije od 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jednom dnevno ili injekcije od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput dnevno u bolesnika s dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom. CHMP također smatra da bi liječnik trebao odabrati način liječenja na temelju individualne procjene, uključujući procjenu rizika od tromboembolije i krvarenja.

Prevenција stvaranja tromba tijekom hemodijalize

U pogledu doziranja za tu indicaciju većina zemalja navela je dozu enoksaparina od 1 mg/kg, a nekoliko zemalja navelo je nižu dozu za tu indicaciju. Doze ispitivane u kliničkim ispitivanjima kreću se od 0,5 mg/kg do 1,25 mg/kg. Sažeci opisa svojstava lijeka usklađeni su tako da navode preporučenu dozu koja je prihvaćena u većini zemalja, 1 mg/kg, a to je u skladu s kliničkim podacima i preporukama u smjernicama za liječenje.

Indikacije za nestabilnu anginu i infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI)

U pogledu doziranja enoksaparina ne postoje razlike u zemljama (1 mg/kg svakih 12 sati supkutanim injekcijom) u tim indicijama. Međutim, CHMP smatra da bi se u sažecima opisa svojstava lijeka trebala preporučiti primjena acetilsalicilatne kiseline u dozi od 75 mg do 325 mg kako bi bila u skladu s kliničkim podacima i praksom.

Liječenje akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI)

U ovoj indicaciji postojala su određena neslaganja u vezi s vremenom primjene enoksaparina. U postupku su ta neslaganja usklađena. CHMP je utvrdio da se u trenutačnim smjernicama ESC-a preporučuje dugoročna primjena acetilsalicilatne kiseline za sve bolesnike bez kontraindikacija u početnoj oralnoj dozi od 150 – 300 mg (u bolesnika koji nisu primali aspirin) i u dozi održavanja od 75 – 100 mg dnevno, bez obzira na način liječenja. Valja napomenuti primjenu veće doze prvog dana za STEMI, kako se primjenjivala u ispitivanju ExTRACT-TIMI 25.

Druge grupe bolesnika

Zbog različitih informacija u državama članicama unesene su izmjene i u daljnje pododjeljke koji uključuju pedijatrijsku populaciju, starije osobe, oštećenja jetre i bubrega u skladu s dogovorenim

indikacijama i na temelju dostupnih podataka za te skupine. Daljnji pododjeljci dodani su radi pružanja informacija o prelasku s enoksaparin-natrija na oralne antikoagulanse, kao i davanja preporuka za primjenu tijekom spinalne/epiduralne anestezije ili lumbalne punkcije.

Odjeljak 4.3. – Kontraindikacije

Ovaj je odjeljak prilagođen kako bi na usklađen način izrazio sljedeće kontraindikacije jer nisu sve bile uključene u kontraindikacije diljem EU-a ili je korištena drugačija terminologija:

- Preosjetljivost na enoksaparin-natrij, heparin ili njegove derivate, uključujući druge heparine niske molekularne težine ili druge pomoćne tvari;
- gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne neoplazme s visokim rizikom od krvarenja, nedavne operacije na mozgu, kralježnicu ili oka, poznati ili mogući varikoziteti jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularni aneurizmi ili značajne intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti;
- Povijest imunološki posredovane trombocitopenije izazvane heparinom (HIT) u posljednjih 100 dana ili u prisutnosti cirkulirajućih antitijela (vidjeti i odjeljak 4.4);
- spinalna ili epiduralna anestezija ili lokoregionalna anestezija kada se koristi enoksaparin-natrij za liječenje u posljednja 24 sata (upućivanje na odjeljak 4.4);
- upotreba bočica s više doza koje sadrže benzil alkohol u novorođenčadi ili prijevremeno rođene djece zbog rizika od sindroma teškog disanja u toj skupini.

Neke države članice imale su kontraindikaciju ozbiljnog oštećenja jetre (klirens < 30 mL/min) u terapijskim indikacijama koja je uklonjena u upućivanju na temelju dostupnih podataka koji podržavaju upotrebu u toj skupini. Kontraindikacija koja je postojala za upotrebu u bolesnika s bolesti jetre u zadnjoj fazi (klirens kreatinina <15 mL/min) također je uklonjena zbog nedostatka sigurnosnih podataka u pogledu te skupine koji bi opravdali kontraindikaciju, međutim upotreba u toj skupini ne preporučuje se kako je istaknuto u nastavku.

Odjeljak 4.4. - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Provedena je revizija ovog odjeljka kako bi se dodao rizik od akutnog infektivnog endokarditisa. Odobren je dosljedan tekst o praćenju broja trombocita kako bi se u obzir uzele trenutačne međunarodne smjernice i kako bi se izbjegao nepotreban nadzor bolesnika s niskim rizikom od trombocitopenije izazvane heparinom. Unesene su i druge izmjene koje nadopunjuju informacije koje su već prisutne u drugim dijelovima informacija o lijeku:

- smanjenje doze u bolesnika starijih od 75 godina koji akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) liječe enoksaparinom;
- povećanje rizika od oštećenja jetre;
- pažljivi biološki nadzor mjerenjem aktivnosti anti-Xa u bolesnika s oštećenjem jetre;
- upotreba enoksaparina ne preporučuje se u bolesnika s bolesti jetre u zadnjoj fazi zbog nedostatka podataka za tu skupinu, osim podataka o sprječavanju stvaranja tromba u bolesnika na dijalizi;
- u bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetre (klirens kreatinina 15-30 mL/min) preporučuje se prilagodba raspona doza za terapijske ili profilaktičke doze jer je izloženost enoksaparin-natriju značajno povećana;
- moguće veće krvarenje;

- oprezno koristiti u bolesnika s poviješću (>100 dana) trombocitopenije izazvane heparinom bez cirkulirajućih antitijela;
- tijekom liječenja enoksaparinom ne smije se uzimati spinalna/epiduralna anestezija niti provoditi lumbalna punktura;
- liječenje treba prekinuti u slučaju kožne nekroze i kožnog vaskulitisa.

Na kraju je dodan tekst koji potiče sljedivost praćenja bioloških lijekova. Drugi odjeljci kao što je "hiperkalemija" uključeni su jer nisu usklađeni u državama članicama.

Ostali odjeljci u sažetku opisa svojstava lijeka

Odjeljci od 4.5. do 6. usklađeni su na temelju relevantnih dostupnih podataka ili su izmijenjeni na temelju posljednjeg ORD predloška. Te su izmjene uglavnom tehničke prirode te ih stoga nećemo detaljno obraditi.

Označivanje

Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označivanju, ako je bilo potrebno, međutim sadržaj nekih odjeljaka određivao se na nacionalnoj razini.

Uputa o lijeku

Uputa o lijeku usklađena je na način da su uzete u obzir sve izmjene sažetka opisa svojstava lijeka koje su bitne za uputu o lijeku.

Izravno pismo zdravstvenim radnicima (DHPC)

Uzimajući u obzir rizik od pogrešaka pri davanju lijeka i obrazloženjima o indikacijama i kontraindikacijama, CHMP donio je sljedeće ključne poruke koje se trebaju koristiti u izravnom pismu liječnicima (DHPC) opće prakse, ortopedima, internistima, kardiolozima, hematolozima, kirurzima, farmaceutima, medicinskim sestrama (ili drugima, ovisno o sustavu zdravstvene skrbi):

- Jačina enoksaparina odsad se izražava i u međunarodnim jedinicama (IU) aktivnosti anti-Xa i u miligramima (mg): Jedan miligram enoksaparin-natrija jednak je 100 IU anti-Xa aktivnosti.

Na primjer, za napunjene štrcaljke od 0,4 ml, jačina se prikazuje na sljedeći način:

<Lokalni trgovački naziv> 4,000 IU (40 mg)/0,4 ml otopina za injektiranje.

- Doziranje za liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije objašnjeno je na sljedeći način:

enoksaparin-natrij može se primijeniti supkutano:

- o kao injekcija od 150 IU/kg (1.5 mg/kg) jednom dnevno: koristi se u bolesnika bez komplikacija s niskim rizikom od vraćanja VTE-a,
- o ili injekcija od 100 IU/kg (1 mg/kg) dvaput dnevno: koristi se u svih drugih bolesnika kao što su bolesnici s pretilošću, simptomatskom plućnom embolijom, rakom, ponavljajućim VTE-om ili proksimalnom trombozom (vena ilijaka).

Liječnik bi trebao odabrati način liječenja na temelju individualne procjene, uključujući procjenu rizika od tromboembolije i krvarenja.

- Kontraindikacija u bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetre (klirens kreatinina < 30 ml/min) koja je postojala u nekim državama članicama EU-a uklonjena je iz informacija o lijeku,

međutim ne preporučuje se upotreba u bolesnika s bolesti bubrega u zadnjoj fazi (klirens kreatinina < 15 ml/min) ako nije riječ o prevenciji stvaranja tromba u bolesnika na dijalizi.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- predmet upućivanja bilo je usklađivanje informacija o lijeku,
- informacije o lijeku koje su predložili nositelji odobrenja za stavljanje proizvoda u promet ocijenjene su na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvene rasprave unutar Odbora;
- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ
- Odbor je razmotrio utvrđene različitosti u prijavi za lijek Lovenox i povezane nazive te preostale odjeljke informacija o lijeku.
- Odbor je pregledao sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u korist predloženog usklađivanja informacija o lijeku.
- Odbor se usuglasio oko usklađenih informacija o lijeku Lovenox i povezanih naziva.

CHMP je za Lovenox i povezane nazive (vidjeti Prilog I.) preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koje su odobrenje, sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III.

Posljedično, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za Lovenox i povezane nazive ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku i odobrenje za stavljanje u promet unesu dogovorene izmjene.