

Viðauki II

Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

Enoxaparín natríum er heparín með lítinn sameindamassa sem er markaðssett með viðskiptaheitinu Lovenox og tengd heiti. Þetta segavarnarlyf er notað við meðferð og sjúkdómsvörn gagnvart segamyndun í lungum. Það er gefið í formi inndælingar í húðbeð, eða í bláæð. Lovenox og tengd heiti eru með leyfi í öllum aðildarríkjum ESB sem og á Íslandi og í Noregi.

Helstu lyfjafræðilegu eiginleikar enoxaparín eru meðal annars andþáttar Xa og andþáttar IIa (andþrombín) virkni, sem eru háð bindihneigð efnisins gagnvart andþrombín. Lovenox lausn og lausnir með tengdum heitum til inndælingar hafa nú verið samþykkt í meira en 140 löndum um allan heim, þar á meðal í öllum aðildarríkjum Evrópusambandsins (ESB) sem og á Íslandi og í Noregi. Fyrsta markaðsleyfið (ML) var veitt í Frakklandi 3. apríl 1987.

Lyfið er núna skráð í ESB í styrkleikum sem eru 100 mg/mL (jafngildir 10 000 IU and- Xa/mL) í áfylltum sprautum/lyfjadælum, fjölskammta hettuglösum, lykjum, og 150 mg/mL (jafngildir 15 000 IU and- Xa/mL) í áfylltum lyfjadælum. Lykur með 100 mg/10 mL og penni með 10 x 40 mg (jafngildir 10 x 4 000 IU and- Xa) eru einnig með leyfi.

Vegna sundurleitra ákvarðana sem teknar hafa verið hjá aðildarríkjum varðandi leyfisveitingu fyrir framangreint lyf, og tengd heiti þess, tilkynnti Frakkland Lyfjastofnun Evrópu /European Medicines Agency um málskot samkvæmt 30. grein Tilskipunar 2001/83/EB varðandi framgreint lyf til að leysa úr misræmi sem fram kom í lyfjaupplýsingum sem útgefnar voru hjá einstökum löndum (PI) og þannig að samræma misræmið í lyfjaupplýsingum innan ESB.

Almenn samantekt á vísindalegu mati af hálfu Lyfjastofnunar Evrópu

Lyfjaupplýsingum var skipt upp á eftirfarandi hátt samkvæmt þeim ábendingum sem einstök lyf hafa verið samþykkt fyrir:

- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðill sem nær yfir hettuglös, lykur og áfylltar lyfjadælar nær til allra samþykktara ábendinga,
- Framsetningin á 10.000 IU (100 mg)/10 mL lausn til inndælingar er aðeins notuð varðandi himnuskiljun utan líkamans, og þar af leiðandi er þessi ábending tekin til umfjöllunar í hluta 4.1,
- Penninn (10 x 4,000 IU (10x 40 mg)) inniheldur allar samþykktar ábendingar nema notkun við himnuskiljun utan líkamans.

Hluti 1 – Heiti lyfs og Hluti 2 – Samsetning með tilliti til eiginleika og magns

Styrkleika lyfsins er lýst á mismunandi hátt í mismunandi aðildarríkjum, annað hvort í mg eða í virkni IU and-þáttar Xa.

Annars vegar þá er skilgreining og skömmtun í mg í samræmi við það sem samþykkt hefur verið í meirihluta ESB og leyfir bæði skilgreiningu og aðgreiningu milli mismunandi birtingarmynda og á sama tíma styðja það að auðvelt er að skrifa út lyfseðla á, skammta, afgreiða og gefa lyfið. Hins vegar þá eru önnur heparín með lítinn sameindamassa (LMWHs) í flestum aðildarríkjum Evrópu aðallega skilgreind í IU af virkri and- Xa og ekki í mg, sem er til samræmis við Evrópsku lyfjaskrána (Útgáfa 8.1, 2014), sem skilgreinir styrkleika heparíns, þar á meðal LWMH í IU af virkri and- Xa. Þar sem samræming á skilgreiningu á styrkleika og miða við einn einstakan valkost myndi haf leitt til breytinga á venjubundnu verklagi í nokkrum löndum, og þar sem þetta kann að auka áhættuna á mistökum við lyfjagjöf sem myndi hafa í för með sér meiri hættu á segamyndun eða meiri háttar blæðingu, þá hefur orðalagið verið breytt þannig að skilgreining á styrkleika í báðum einingum (í IU and-Xa/mL og jafngildi þess í mg/ml) á ytri umbúðum og pakkingu (sprauta/lyfjadæla) svo og í hlutum 1, 2 og 4.2.

Hluti 4.1 – Ábendingar

Hlutinn var samræmdur til að fjalla um tilbrigði í nákvæmu orðalagi varðandi ábendingar um fyrirbyggjandi aðgerðir og meðferð. Enn fremur þá voru ábendingarnar ekki þær sömu og fór það eftir styrkleika lyfsins sem og sem var fjallað um sem hluti af umfjöllunarefni í málskotinu.

Fyrirbyggjandi meðferð vegna segamyndunar í bláæðum (VTE) hjá sjúklingum í uppskurði

Varðandi fyrirbyggjandi meðferð vegna segamyndunar í bláæðum (VTE) hjá sjúklingum í uppskurði þá áleit Lyfjastofnun Evrópu að það væri málinu viðkomandi að merkja ábendingu er snerti á hvaða stigi sjúklingur væri varðandi segamyndun til samræmis við viðmiðunarreglur American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Samræmda ábendingin bendir þess vegna á fyrirbyggjandi meðferð vegna segamyndunar í lungnabláæðum hjá sjúklingum í uppskurði sem eru í miðlungs hættu eða í mikilli hættu, sérstaklega þeir sjúklingar sem eru að gangast undir bæklunaruppskurða eða almennan uppskurð, þar á meðal uppskurð vegna krabbameins.

Fyrirbyggjandi meðferð vegna segamyndunar í bláæðum (VTE) hjá sjúklingum

Notkun hugtaka varðandi ábendingar um fyrirbyggjandi meðferð vegna segamyndunar í bláæðum (VTE) hjá sjúklingum var mismunandi meðal aðildarríkja. Lyfjastofnun Evrópu vísaði einnig varðandi þessa ábendingu til gildandi viðmiðunarreglna ACCP og tók enn fremur orðlag fram yfir sem var meira samhljóma núverandi ráðleggingum varðandi meðferð við segamyndun í lungum hjá bráðasjúkum sjúklingum eins og fjallað er um slíkt í fræðigreinum. Orðalagið varðandi ábendingar fyrir þetta þýði tekur þess vegna núna til sjúkdóma hjá sjúklingum sem er bráðaveikir (eins og bráða hjartabilun, öndunarerfiðleika, alvarlegar sýkingar eða gigtarsjúkdóma) og skerta hreyfigetu við aukna hættu á segamyndun í lungnabláæðum.

Meðferð vegna segamyndunar í djúptliggjandi lungnabláæðum

Varðandi meðferð vegna segamyndunar í djúptliggjandi lungnabláæðum, þá var orðalag breytilegt meðal aðildarríkja, og Lyfjastofnun Evrópu taldi að samræming á ábendingum sem myndi einnig taka til meðferðar á segamyndun í djúptliggjandi bláæðum (DVT) og blóðrek í lungum (PE) þar sem að undanskilja PE væri líklegt til að kalla á þörf á meðferð eða uppskurð vegna segamyndunar. Samræmda ábendingin byggist á viðmiðunarreglum vegna meðferðar sem gefnar eru út af (European Society of Cardiology (ESC), og ACCP), sem og klínískar rannsókn og gögn úr fræðigreinum sem settar hafa verið fram af hálfu MAH.

Meðferð við óstöðugri hjartaöng (UA) og non-ST segment elevation stíflufleygsmyndun í hjartavöðva (NSTEMI)

Meðferð við óstöðugri hjartaöng (UA) og non-ST segment elevation stíflufleygsmyndun í hjartavöðva (NSTEMI) var ekki heimiluð hjá öllum aðildarríkjum áður en þessu málskoti var lokið

Í ljósi þessarar ábendingar þá benti Lyfjastofnun Evrópu á skriflegt samkomulag sameiginlegrar nefndar um endursilgreiningu á stíflufleygsmyndun í hjartavöðva: ESC/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction (MI), sem leiddi til skilgreiningar á bráðum kransæðasjúkdómsheilkennum (ACS) til UA og NSTEMI. Lyfjastofnun Evrópu féllst á að nota þessa skilgreiningu við merkingu enoxaparin, og ábendingin var samræmd þannig að hún tók til meðferðar við hjartaöng og NSTEMI sem var gefin samtímis með acetylsalicylic acid um munn.

Meðferð á bráða ST-segment elevation stíflufleygsmyndun í hjartavöðva (STEMI)

Varðandi meðferð á bráða ST-segment elevation stíflufleygsmyndun í hjartavöðva (STEMI) þá benti Lyfjastofnun Evrópu á að tímamótarannsóknin (EXTRACT-TIMI 25) var framkvæmd á STEMI sjúklingum sem uppfylltu eftirfarandi viðmið:

- Sjúklingar sem eru á lyfjagjöf (sem gangast ekki undir inngríp eins og inngríp í kransæðar með upptöku (percutaneous coronary intervention - PCI) eða kransæðarhjáleiðaruppskurð (e. coronary bypass artery surgery - CABG);

Sjúklingar þar sem hægt var að framkvæma PCI hvenær sem var vegna fibrinolysis eða með bráðaaðgerð væru um endurtekna myocardial ischemia/infarction, en hafði þurft að fresta við aðrar aðstæður um að minnsta kosti 48 klst.

Lyfjastofnun Evrópu tók upp orðalag sem samræmist viðmiðunarreglum um klínísk gögn og meðferð (stig IIbB í viðmiðunarreglum ESC, 2012, American Heart Association (AHA) viðmiðunarreglur 2011).

Forvörn gegn segamyndun utan líkamans við blóðskimun

Með hliðsjón af því að forða segamyndun utan líkamans við blóðskimun, þá voru öll aðildarríkin með þessa ábendingu í PI, nema Holland sem taldi ekki að gögnin um notkun skammtakerfi, sem lagt hafði verið til þegar upphaflega markaðsleyfið var veitt, vera fullngjandi Hins vegar þá er ekki um frekari mikilvægan skoðanamun að ræða varðandi ábendingu um blóðskimun í innlendu samantektinni á eiginleikum lyfs að ræða sem var samþykkt af aðildarríkjum ESB Lyfjastofnun Evrópu var á því álitni að halda ábendingunni til samræmis við almennasta orðalagið sem væri samkomulag um hjá löndunum

Hluti 4.2 - Skömmtn og aðferð við lyfjagjöf

Almennt þá voru undirhlutarnir sem fjalla um skömmtn og aðferð við lyfjagjöf samstilltir við samræmdar ábendingar fyrir enoxaparin.

Fyrirbyggjandi meðferð vegna segamyndunar í lungnabláæðum

Varðandi þessa ábendingu hjá sjúklingum sem gangast undir uppskurð og eru í miðlungsáhættuflokki og í áhættuflokki með mikilli áhættu þá áleit Lyfjastofnun Evrópu að samantekt á eiginleikum lyfs ætti að endurspeglar að einstaklingsbundin áhætta vegna segamyndunar í lungum sé hægt að meta með því að nota fullgilt lagskiptingar líkan um áhættu. Skömmtn sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í lungnabláæðum hjá sjúklingum var samræmd og samstillt við viðmiðunarreglur ACCP.

Meðferð á segamyndun í djúptliggjandi bláæðum og blóðrek í lungum

Að því er varðar meðferð á segamyndun í djúptliggjandi bláæðum og blóðrek í lungum þá áleit Lyfjastofnun Evrópu á grundvelli gagna sem lögð voru fram og fyrirbyggjandi viðmiðunarreglur um meðferð að samræmt orðalag ætti að fela í sér inndælingu einu sinni á dag með 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eða inndælingar tvisvar á dag með 100 IU/kg (1 mg/kg) hjásjúklingum með segamyndun í djúptliggjandi bláæðum (DVT) og blóðrek í lungum (PE). Lyfjastofnun Evrópu áleit einnig að skömmtn ætti að vera valin af lækni á grundvelli einstaklingsbundins mats, þ.m.t. mat á hættunni á segamyndun og hættunni á blæðingu.

Forvörn gegn segamyndun við blóðskimun

Út frá sjónarmiðum skömmtnar varðandi þessa ábendingu þá nefndu flest lönd skammt af enoxaparin 1mg/kg og fáein lönd nefndu minni skammt varðandi þessa ábendingu. Skammtar sem rannsakaðir voru í klínískum rannsóknum spanna frá 0,5 mg/kg til 1,25 mg/kg. Samantekt á eiginleikum lyfs var samstillt þannig að uppgefinn áðlagður skammtur sem samþykktur var í flestum löndum var 1mg/kg, sem stemmir við klínísku gögnin og við þær ráðleggingar sem fram komu í viðmiðunarreglum varðandi meðferð.

Óstöðug hjartaöng og NSTEMI ábendingar

Enginn munur er milli landa að því er varðar enoxaparin skömmtunarstærðir (1 mg/kg á 12 klst fresti með inndælingu í húðbeð) í þessum ábendingum. Hins vegar þá áleit Lyfjastofnun Evrópu að acetylsalicylic sýra (ASA) ætti að vera ráðlagður skammtur frá 75 mg til 325 mg í samantekt um eiginleika lyfs þannig að þetta væri til samræmis við klínísk gögn og klíníska framkvæmd.

Meðferð á bráða STEMI

Nokkuð ósamræmi var ennfremur til staðar varðandi tímasetningar við gjöf á enoxaparin samkvæmt þessari ábendingu sem voru samstilltar sem hluti af þessu ferli. Lyfjastofnun Evrópu benti á að í núverandi viðmiðunarreglum ESC, þá er ASA ráðlagt fyrir alla sjúklinga án frábendinga með upphaflegan skammt um munn af 150–300 mg (hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið aspirín áður) og viðhaldsskammt sem erf 75–100 mg/day til langs tíma án tillits til meðferðarstefnu. Varðandi STEMI, þá ætti að minnast á hærri skammt á fyrsta degi eins og notað var í rannsókninni EXTRACT-TIMI 25.

Önnur þýði

Vegna mismunandi upplýsinga meðal aðildarríkja, þá eru uppfærslur einnig gerðar í öðrum undirhlutum þar á meðal hjá barna-þýði, öldruðum, þeim sem eru með lifrar- og nýrnasjúkdóma sem stemmir við samþykktar ábendingar og byggist á fánlegum gögnum fyrir þetta þýði. Frekari undirhlutum var bætt við til að veita upplýsingar um að breyta yfir milli enoxaparin natríum og segavarnarlyf tekin um munn sem og ráðleggingar um gjöf við mænudeyfingu eða lendastungu.

Hluti 4.3 – Frábendingar

Þessi hluti var samræmdur til að endurspeglar á samræmdan hátt eftirfarandi frábendingar en þær voru ekki allar teknar með innan ESB, eða önnur hugtök voru notuð:

- Ofurviðkvæmni gagnvart enoxaparin natríum, heparin eða afleiður þess, þar á meðal önnur heparin með lítinn sameindamassa (LMWH) eða gagnvart einhverjum hjálparefnum þeirra;
- maga- og garnasár, tilvist illkynja æxlis sem er hættu á að blæði úr, nýlegur uppskurður á heila, mænu eða auga, þekkt eða grunur á æðahnút í vélinda, vansköpun á slagæðum eða bláæðum, slagæðagúlpur eða meiriháttar afbrigði á æðum í hrygg eða heila;
- Saga um ónæmismiðlaða heparin-framkallaða blóðflögufækkun (HIT) innan sæiðastliðinna 100 daga eða í nærveru við mótefni í hringrás (sjá einnig hluta 4.4);
- mænudeyfing eða utanbasts, eða stað- eða svæðabundin svæfing þar sem enoxaparin natríum er notað við meðferð á undangengnum 24 klst. (með tilvísun í hluta 4.4);
- notkun fjölskammta hettuglasa sem innihalda bensýl alkóhól í nýburum eða fyrirburum vegna hættu á andkafaheilkenni hjá þessu þýði.

Sum aðildarríki voru með frábendingu varðandi alvarlega nýrnasjúkdóma (úthreinsun < 30 mL/min) í ábendingum, sem hefur verið fjarlægð sem hluti af málskoti á grundvelli fánlegra gagna sem stypja notkun gagnvart þessu þýði. Frábending sem var áður tilstaðar vegna nota hjá sjúklingum sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi (kreatínín úthreinsun <15 mL/min) var einnig fjarlægð vegna skorts á öryggisgögnum hjá þessu þýði sem réttlætti frábendingu, hins vegar þá er notkun ekki ráðlögð hjá þessu þýði eins og útlistað er að neðan.

Hluti 4.4 – Sérstakar aðvaranir og varúðarráðstafanir vegna notkunar

Breytingar voru gerðar á þessum hluta þannig að bætt var við hættunni á bráðri smitandi hjartabolsbólgu. Orðalag sem er samkvæmt sjálfu sér hefur verið samþykkt varðandi blóðflögutölueftirlit sem tekur tillit til gildandi alþjóðlegra viðmiðunarreglna, til þess að forðast

ónauðsynlegt eftirlit með sjúklingum sem eru í lítilli hættu á HIT. Aðrar breytingar voru gerðar til að bæta upp upplýsingar sem þegar voru fyrir hendi annars staðar í lyfjaupplýsingunum:

- lækkun á skammtastærð hjá sjúklingum sem eru 75 ára gamlir og í meðferð með enoxaparin vegna ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI);
- aukin hættu á skertri lifrarstarfsemi;
- vandvirk líffræðileg vöktun með mælingum á and-Xa virkni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi;
- notkun enoxaparin er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi vegna skorts á gögnum varðandi þetta þýði fyrir utan forvarnar gegn segamyndun hjá sjúklingum sem gangast undir skilun;
- hjá sjúklingum með alvarlega nýrnaskerðingu (kreatín úthreinsun 15-30 mL/min), úr því að váhrif vegna enoxaparin natríum eru verulega aukin þá er breyting á skömmtun ráðlögð þegar um er að ræða skammtastærðir vegna meðferðar eða sjúkdómsvarnar;
- aukin hugsanleg blæðing;
- skal nota með mikilli aðgæslu fyrir sjúklinga se eru með sögu (>100 daga) heparin-framkallaða blóðflögufækkun (HIT) án mótefna í hringrás;
- ekki að nota mænudeyfingu eða svæfingu með lendastungu meðan á meðferð með enoxaparin stendur
- hættu meðferð komi fram drep í húð og æðabólga í húð.

Að lokum er orðalag sem bætt var við til að styðja við rekjanleika lífrænna lyfja. Aðrir hlutar eins og “hyperkalaemia” voru teknir með þar sem þessi atriði eru ekki orðuð með sama hætti meðal aðildarríkja.

Aðrir hlutar samantektar um eiginleika lyfs

Hlutar 4.5 til 6 hafa verið samræmdir á grundvelli fáanlegra upplýsinga sem varða málið, eða verið breytt samkvæmt nýjasta QRD móti. Breytingar þessar voru mestmegnis tæknilegar í eðli sínu og þess vegna er ekki fjallað sérstaklega í smáatriðum um þær hér

Merkingar

Breytingar sem innleiddar hafa verið í samantekt á eiginleikum lyfs -SmPC komu ítrekað og stöðugt fram á merkingum þar sem við átti, hins vegar voru sumir hlutar merkinga skildir eftir auðir til frekari útfyllingar í einstökum löndum

Fylgiseðill

Fylgiseðill hefur verið samræmdur þar sem tekið er tillit til alls sem endurskoðað var og breytt í samantekt á eiginleikum lyfs sem máli skiptir varðandi fylgiseðil

Bein samskipti við veitanda heilbrigðisþjónustu

Þegar tekið er með í reikninginn áhættan af rangri lyfjagjöf, og nánari útlistun að því er varðar ábendingar og frábendingar, samþykkti Mannalyfjanefnd að eftirtalin lykilskilaboð mættu notast í milliliðalausum samskiptum milli heilbrigðisfagaðila gagnvart heimilislæknum, bæklunarlæknum, aðstoðarlæknum, hjartasérfræðingum, blóðsjúkdómalæknum, skurðlæknum, lyfjafræðingum, hjúkrunarfræðingum (eða öðrum þeim sem starfa í viðkomandi innlendu heilbrigðiskerfi):

- Styrkur enoxaparín verður nú sýndur bæði í alþjóðlegum einingum (IU) and-Xa virkni, og í millígrömmum (mg): Eitt mg enoxaparin natríum jafngildir 100 IU and-Xa virkni.

Sem dæmi þá verður lýsing á styrk áfylltrar sprautu/lyfjadælu með 0,4 ml, eins og hér fer á eftir:

<Vöruheiti á viðkomandi stað 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml> lausn til inndælingar.

- Skammturinn við meðferð á segamyndun í djúptliggjandi bláæðum (DVT) og blóðrek í lungum (PE) hefur verið útlistað nánar eins og hér er lýst:

Enoxaparín natríum má gefa í húðbeð:

- o annað hvort í formi inndælingar einu sinni á dag af 150 IU/kg (1,5 mg/kg): sem notað er hjá sjúklingum sem ekki eru með fylgikvilla og með lága áhættutíðni varðandi endurkomu segamyndunar í lungnabláæðum (VTE),
- o eða inndælingar tvisvar á dag með 100 IU/kg (1 mg/kg): notað hjá öllum öðrum sjúklingum eins og til dæmis hjá þeim sem eru með ofþyngd, með blóðrek í lungum með einkennum (PE), krabbamein, endurkomu segamyndunar í lungnabláæðum (VTE) eða nærlæga (vena iliaca) segamyndun.

Skömmtun ætti að vera valin af læknum á grundvelli einstaklingsbundins mats þar með talið mati á segamyndun í lungum og hættu á blæðingu.

- Frábending hjá sjúklingum sem eru með alvarlega nýrnaskerðingu (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín) sem birtist sumum aðildarríkjum ESB var fjarlægð af vöruupplýsingum, samt sem áður, þá er ekki mælt með notkun hjá sjúklingum sem eru á lokastigi nýrnasjúkdóms (kreatínín úthreinsun <15 ml/min).

Rök fyrir álit Lyfjastofnunar Evrópu

Þar sem

- umfang umfjöllunarefnis málskotsins var samræming vöruupplýsingana,
- vöruupplýsingarnar sem markaðsleyfishafar lögðu fram tillögur um hafa verið metnar á grundvelli þeirra gagna sem lögð voru fram og á grundvelli vísindalegrar umfjöllunar innan nefndarinnar,
- CHMP -nefndin skoðaði efni málskots samkvæmt samkvæmt 30. grein tilskipunar 2001/83/EB (fyrir lyf sem innihalda metformin),
- nefndin tók til skoðunar misræmi sem skilgreint var í tilkynningunni um Lovenox og tengd heiti, sem og þær tilvísanir sem eftir voru af vöruupplýsingunum,
- nefndin fór yfir gögnin í heild sem lögð voru fram af MAH til stuðnings tillögunum um samræmingu á vöruupplýsingum,
- nefndin var sammála um samræmdar vöruupplýsingar fyrir Lovenox og tengd heiti,

CHMP nefndin lagði til það tilbrigði við skilmála fyrir markaðsleyfi sem vöruupplýsingarnar er settar fram í Viðauka III fyrir Lovenox og tengd heiti (sjá Viðauka I)

CHMP sem afleiðing þess komst að þeirri niðurstöðu að sambandið milli ávinnings og áhættu hjá Lovenox og tengd heiti er áfram hagstætt, með fyrirvara um samþykktar breytingar á vöruupplýsingum og skilyrðinu fyrir markaðsleyfið.