

II priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Enoksaparino natrio druska yra nedidelės molekulinės masės heparinas, kuris parduodamas prekinio pavadinimu Lovenox ir susijusiais pavadinimais. Šis antikoaguliantas vartojamas gydant tromboembolinius sutrikimus ir siekiant jų išvengti. Jis švirkščiamas po oda arba į veną. Lovenox ir susiję pavadinimai įregistruoti visose ES valstybėse narėse, taip pat Islandijoje ir Norvegijoje.

Pagrindinės farmakologinės enoksaparino savybės – anti-Xa faktoriaus ir anti-IIa faktoriaus (antitrombino) aktyvumas, kuris priklauso nuo jo jungimosi prie antitrombino stiprumo. Lovenox ir susijusių pavadinimų injekcinis tirpalas šiuo metu patvirtintas daugiau kaip 140 šalių visame pasaulyje, įskaitant visas Europos Sąjungos (ES) valstybes nares bei Norvegiją ir Islandiją. Pirmas registracijos pažymėjimas buvo išduotas Prancūzijoje 1987 m. balandžio 3 d.

Šis preparatas šiuo metu įregistruotas ES kaip 100 mg/ml koncentracijos (tai atitinka 10 000 tarptautinių vienetų (TV) anti-Xa/ml) tirpalas užpildytuose švirkštuose, daugiadoziuose buteliukuose ir ampulėse ir kaip 150 mg/ml koncentracijos (tai atitinka 15 000 TV anti-Xa/ml) tirpalas užpildytuose švirkštuose. Taip pat įregistruoti šio vaisto 100 mg/10 ml buteliukai ir 10 x40 mg švirkštiklis (atitinka 10 x 4 000 TV anti-Xa).

Dėl valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtų skirtingų sprendimų dėl minėto preparato ir susijusių pavadinimų registracijos Prancūzija pranešė CHMP (Europos vaistų agentūrai) apie kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį dėl minėto preparato, kad būtų pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato informacinių dokumentų (ID) skirtumai ir taip suderinti skirtingi ID visoje ES.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Preparato informaciniai dokumentai pagal patvirtintas atskirų preparatų indikacijas buvo padalinti taip:

- preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis, kurie apima visas patvirtintas buteliukų, ampulių ir užpildytų švirkštų indikacijas;
- 10 000 TV (100 mg)/10 ml injekcinis tirpalas naudojamas tik atliekant ekstrakorporinę dializę, ir todėl tik ši indikacija buvo įtraukta į 4.1 skyrių;
- švirkštiklis (10 x 4 000 TV (10 x 40 mg)) naudojamas pagal visas patvirtintas indikacijas, išskyrus ekstrakorporinę dializę.

1 skyrius. Vaistinio preparato pavadinimas; ir 2 skyrius. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Skirtingose valstybėse narėse preparato stiprumas išreikštas skirtingai – miligramais arba anti-Xa faktoriaus aktyvumo TV.

Viena vertus, stiprumo išraiška ir dozavimas miligramais atitinka daugumoje ES šalių patvirtintus standartus ir suteikia galimybę tiek nustatyti, tiek atskirti skirtingų formų preparatus ir kartu palengvina šių vaistų išrašymą, dozavimą, išdavimą ir naudojimą. Kita vertus, kitų nedidelės molekulinės masės heparinų (NMMH) stiprumas daugumoje ES valstybių narių daugiausia išreikštas anti-Xa aktyvumo TV, o ne mg, ir tai atitinka Europos farmakopėjoje (8.1 versija, 2014 m.) pateikiamą informaciją, kurioje heparinų, įskaitant NMMH, stiprumas išreikštas anti-Xa aktyvumo TV. Kadangi suderinus stiprumo išraišką ir palikus tik vieną iš variantų, būtų pakeista keliose šalyse nusistovėjusi praktika, o kadangi dėl to gali padaugėti gydymo klaidų, kurios gali lemti didesnę trombozės ar stipraus kraujavimo riziką, formuluotė buvo iš dalies pakeista taip, kad ant išorinės

dėžutės ir vidinės pakuotės (švirkšto) bei 1, 2 ir 4.2 skyriuose stiprumas būtų nurodytas abiem vienetais (TV anti-Xa/ml ir atitinkamai mg/ml).

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Šis skyrius buvo suderintas siekiant panaikinti tikslios profilaktikos ir gydymo indikacijų formuluotės skirtumus. Be to, skirtingo stiprumo preparatų indikacijos buvo skirtingos, ir šis klausimas buvo išspręstas šios kreipimosi procedūros metu.

Operuojamiems pacientams taikoma venų tromboembolijos (VTE) profilaktika

Dėl operuojamiems pacientams taikomos venų tromboembolijos profilaktikos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) laikėsi nuomonės, kad šios indikacijos formuluotėje būtų svarbu nurodyti pacientui kylančios trombozės rizikos lygį pagal Amerikos klinikinės farmacijos koledžo (angl. *American College of Clinical Pharmacy*, ACCP) gaires. Todėl suderinta tokia indikacijos formuluotė: venų tromboembolinės ligos profilaktika prie vidutinės ir didelės rizikos grupių priskiriamiems operuojamiems pacientams, įskaitant pacientus, kuriems atliekama ortopedinė arba bendrosios chirurgijos operacija, įskaitant vėžio šalinimo operaciją.

Vaistais gydomiems pacientams taikoma VTE profilaktika

Skirtingose valstybėse narėse vaistais gydomiems pacientams taikomos venų tromboembolijos profilaktikos indikacijos formuluotėje vartojami skirtingi terminai. Dėl šios indikacijos CHMP taip pat rėmėsi esamomis ACCP gairėmis, todėl buvo pasirinkta formuluotė, kuri labiau atitinka esamas literatūroje pateikiamas rekomendacijas dėl trombozės profilaktikos ūmiai susirgusiems vaistais gydomiems pacientams. Todėl dabar šioje populiacijoje taikomos profilaktikos indikacijos formuluotėje nurodyta ūmiai susirgusių vaistais gydomų pacientų liga (pvz., ūmus širdies nepakankamumas, kvėpavimo nepakankamumas, sunkios infekcijos arba reumatinės ligos) ir sumažėjęs judrumas, dėl kurio kyla didesnė venų tromboembolijos rizika.

Giliųjų venų tromboembolijos gydymas

Skirtingose valstybėse narėse buvo patvirtinta skirtinga giliųjų venų tromboembolijos gydymo indikacijos formuluotė, ir CHMP nusprendė suderinti šią indikaciją, į jos formuluotę įtraukiant giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE), išskyrus PE atvejus, kai tikėtina, kad reikės medikamentinio arba chirurginio gydymo trombam pašalinti, gydymą. Suderinta indikacija pagrįsta gydymo gairėmis (Europos kardiologų draugijos (angl. *European Society of Cardiology*, ESC) ir ACCP), taip pat registruotojo pateiktais klinikinių tyrimų ir literatūroje paskelbtais duomenimis.

Nestabilios krūtinės anginos (NKA) ir miokardo infarkto be ST segmento pakilimo (MIBSTP) gydymas

Iki užbaigiant šią kreipimosi procedūrą, NKA ir MIBSTP gydymo indikacija buvo patvirtinta ne visose valstybėse narėse.

Atsižvelgdamas į šią indikaciją, CHMP atkreipė dėmesį į Jungtinio ESC ir Amerikos kardiologijos koledžo komiteto susitarimo dokumentą dėl naujos miokardo infarkto apibrėžties, dėl kurio buvo peržiūrėta ūmių koronarinių sindromų apibrėžtis NKA ir MIBSTP indikacijoje. CHMP nutarė vartoti šią apibrėžtį enoksaparino ženkliname, ir indikacija buvo suderinta, į ją įtraukiant nestabilios krūtinės ir MIBSTP gydymą, kartu skiriant geriamąjį acetylsalicilo rūgštį.

Ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu (MISSTP) gydymas

Dėl ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu gydymo CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pagrindinis tyrimas (EXTRACT-TIMI 25) buvo atliktas su MISSTP patyrusiais pacientais, kurie atitiko šiuos kriterijus:

- vaistais gydomi pacientai (kuriems nebuvo atliekama iš esmės invazinė procedūra, kaip antai perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ar vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (VAJSO);
- pacientai, kuriems PKI galėjo būti atlikta bet kuriuo metu – dėl nesėkmingos fibrinolizės arba skubiai – pasikartojus miokardo išemijai ar infarktui, bet kitomis aplinkybėmis turėjo būti atidėta bent 48 valandas.

CHMP patvirtino formuluotę, kuri atitinka klinikinių duomenų ir gydymo gaires (IIbB laipsnis ESC gairėse (2012 m.), Amerikos širdies asociacijos (angl. *American Heart Association*, AHA) gairėse (2011 m.)).

Trombų ekstrakorporinėje sistemoje susidarymo prevencija dializės metu

Kalbant apie trombų ekstrakorporinėje sistemoje susidarymo prevenciją dializės metu, ši indikacija buvo įtraukta į preparato informacinius dokumentus visose valstybėse narėse, išskyrus Nyderlandus, kurie pirminės registracijos metu nusprendė, kad nepakanka duomenų pasiūlytai dozavimo sistemai pagrįsti. Tačiau daugiau svarbių skirtumų nacionaliniu lygmeniu ES valstybėse narėse patvirtintose preparatų charakteristikų santraukose nėra. CHMP nusprendė palikti tokią šios indikacijos formuluotę, kuri atitinka dažniausiai vartojamą šiose šalyse patvirtintą formuluotę.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Apskritai informacijos apie dozavimą ir vartojimo metodą poskyriai buvo suderinti su suderintomis enoksaparino indikacijomis.

Venų tromboembolinės ligos profilaktika

Dėl šios prie vidutinės ir didelės rizikos grupių priskiriamų operuojamų pacientų indikacijos CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato charakteristikų santraukoje turėtų būti atsižvelgta į tai, kad kiekvienam pacientui kylančią tromboembolijos riziką galima įvertinti naudojant patvirtintą rizikos stratifikacijos modelį. Vaisto dozavimą venų tromboembolijos profilaktiką taikant vaistais gydomiems pacientams buvo suderintas taip, kad jis atitiktų ACCP gaires.

GVT ir plaučių embolijos (PE) gydymas

Dėl GVT ir PE gydymo CHMP laikėsi nuomonės, kad, remiantis pateiktais duomenimis ir turimomis gydymo gairėmis, suderintoje formuluotėje turėtų būti nurodyta, kad GVT ir PE sergantiems pacientams turėtų būti skiriama kartą per parą atliekama 150 TV/kg (1,5 mg/kg) injekcija arba du kartus per parą atliekama 100 TV/kg (1 mg/kg) injekcija. CHMP taip pat laikėsi nuomonės, kad gydymo režimą turėtų parinkti bendrosios praktikos gydytojas, įvertinęs kiekvieno paciento būklę, įskaitant jam kylančią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.

Trombų susidarymo prevencija hemodializės metu

Kalbant apie vaisto dozavimą esant šiai indikacijai, daugumos šalių patvirtintuose informaciniuose dokumentuose buvo nurodyta enoksaparino 1 mg/kg dozė, bet keliose šalyse šios indikacijos atveju buvo nurodyta vartoti mažesnę dozę. Klinikinių tyrimų metu buvo tiriamos įvairios 0,5–1,25 mg/kg dozės. Preparato charakteristikų santrauka buvo suderinta, joje nurodant, kad rekomenduojama daugumoje šalių patvirtinta 1 mg/kg dozė, kuri atitinka klinikinius duomenis ir gydymo gairėse pateikiamas rekomendacijas.

Nestabilios krūtinės anginos ir MINSTP indikacijos

Skirtingose šalyse patvirtinto enoksaparino dozavimo režimo skirtumų esant šioms indikacijoms (1 mg/kg kas 12 valandų, atliekant injekciją po oda) nenustatyta. Vis dėlto CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato charakteristikų santraukoje turėtų būti rekomenduota, vartojant 75–

325 mg vaisto dozę, kartu vartoti acetilsalicilo rūgštį (ASR), kad ši informacija atitiktų klinikinių tyrimų duomenis ir klinikinę praktiką.

Ūminio MISSTP gydymas

Procedūros metu buvo suderinti tam tikri skirtumai, susiję su enoksaparino vartojimo laiku esant šiai indikacijai CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad šiuo metu patvirtintose ESC gairėse, nesant kontraindikacijų, ASR rekomenduojama vartoti visiems pacientams; pirminė geriamosios ASR smūginė dozė – 150–300 mg (aspirino nevartojusiems pacientams), o palaikomoji dozė – 75–100 mg per parą, kurią reikia vartoti ilgą laiką, nesvarbu, kokia gydymo strategija taikoma. Dėl MISSTP turėtų būti paminėta didesnė pirmą dieną vartojama dozė, kuri vartota atliekant tyrimą ExTRACT-TIMI 25.

Kitos populiacijos

Dėl skirtingose valstybėse narėse patvirtintos skirtingos informacijos, atsižvelgiant į sutartas indikacijas ir remiantis turimais duomenimis apie šias populiacijas, buvo atnaujinti ir kiti poskyriai, įskaitant informaciją, susijusią su vaikų populiacija, senyvais pacientais bei sutrikusia kepenų ir inkstų veikla. Šis skyrius papildytas dar keliais poskyriais, kuriuose pateikiama informacija apie perėjimą nuo gydymo enoksaparino natrio druska prie gydymo geriamaisiais antikoaguliantais ir atvirkščiai, taip pat rekomendacijos dėl vaisto vartojimo atliekant spinalinę (epidūrinę) nejautrą arba juosmeninę punkciją.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Šis skyrius buvo suderintas, siekiant suvienodinti toliau nurodytas kontraindikacijos, iš kurių ne visos buvo įtrauktos į visų ES valstybių narių patvirtintus informacinius dokumentus arba kurių formuluočių buvo vartojami skirtingi terminai:

- padidėjęs jautrumas enoksaparino natrio druskai, heparinui arba jo dariniams, įskaitant nedidelės molekulinės masės heparinus (NMMH), arba bent vienai iš pagalbinių medžiagų;
- virškinimo trakto opa, didelės kraujavimo rizikos piktybinė neoplazma, neseniai atlikta galvos smegenų, stuburo ar akių operacija, nustatyti arba įtariami išsiplėtę stemplės veniniai mazgai, arterijų ir venų formavimosi ydos, kraujagyslių aneurizmos arba svarbios stuburo ar cerebrinių kraujagyslių anomalijos;
- imuninės reakcijos paskatinta heparino sukelta trombocitopenija (HST), pasireiškusi per pastarąsias 100 dienų arba kraujotakoje susidarius antikūnams (taip pat žr. 4.4 skyrių);
- spinalinė arba epidūrinė nejautra arba vietinė ar regioninė nejautra, jei enoksaparino natrio druska buvo naudojama gydymui per pastarąsias 24 valandas (su nuoroda į 4.4 skyrių);
- daugiadozių buteliukų su benzilo alkoholiu naudojimas naujagimiams arba neišnešiotiems naujagimiams – dėl dusimo sindromo pavojaus šioje populiacijoje.

Į kai kurių valstybių narių kontraindikacijų sąrašą buvo įtraukti sunkūs inkstų veiklos sutrikimai (kai klirensas < 30 ml/min) esant gydymo indikacijoms, kurie šios kreipimosi procedūros metu buvo išbraukti, remiantis turimais duomenimis, kuriais pagrįstas šio vaisto vartojimas šioje populiacijoje. Anksčiau kontraindikacijų sąrašė buvusi paskutinės stadijos inkstų liga (kai kreatinino klirensas < 15 ml/min) taip pat buvo išbrakta, esant nepakankamai su šia populiacija susijusių saugumo duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šią kontraindikaciją, tačiau, kaip nurodyta toliau, vartoti šį vaistą šioje populiacijoje nerekomenduojama.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Šis skyrius buvo pataisytas, jį papildant informacija apie ūmaus infekcinio endokardito riziką. Patvirtinta nuosekli informacijos apie trombocitų skaičiaus stebėjimą formuluotė, siekiant atsižvelgti į šiuo metu patvirtintas tarptautines gaires, kad būtų išvengta nebūtino prie nedidelės HST rizikos grupės priskiriamų pacientų stebėjimo. Siekiant papildyti informaciją, jau įtrauktą į kitas preparato informacinių dokumentų dalis, buvo padaryti kiti pakeitimai;

- sumažinta vaisto dozė vyresniems nei 75 metų pacientams, kurie enoksparinu gydomi po miokardo infarkto su ST segmento pakilimu (MISSTP);
- pateikta informacija apie padidėjusią kepenų veiklos sutrikimų riziką;
- nurodyta, kad reikia atidžiai stebėti pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, biologinius rodiklius, matuojant anti-Xa aktyvumą;
- nurodyta, kad, esant nepakankamai su šia populiacija susijusių duomenų, enoksaparino nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, nebent vaistas vartojamas siekiant išvengti trombo susidarymo atliekant dializę;
- pacientams, turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kai kreatinino klirensas – 15-30 ml/min), rekomenduojama pakoreguoti terapiškai ir profilaktiškai vartojamo vaisto dozes, nes, esant tokiems sutrikimams, enoksaparino natrio druskos ekspozicija labai padidėja;
- pateikta informacija apie didesnę galimo kraujavimo riziką;
- nurodyta, kad vaistą reikia labai atsargiai vartoti pacientams, kuriems (per pastarąsias 100 dienų) pasireiškė heparino sukelta trombocitopenija be kraujotakoje susidariusių antikūnų;
- nurodyta, kad taikant gydymą enoksparinu, negalima atlikti spinalinės (epidurinės) nejautos arba juosmeninės punkcijos;
- nurodyta, kad pasireiškus odos nekrozei ir vaskulitui, gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti.

Galiausiai informacija buvo papildyta formuluote, kuria skatinama užtikrinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą. Taip pat į tekstą įtraukti kiti skyriai, kaip antai „Hiperkalemija“, kadangi valstybėse narėse buvo patvirtinta skirtinga šios informacijos formuluotė .

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

4.5–6 skyrių informacija buvo suderinta remiantis atitinkama turima informacija arba iš dalies pakeista pagal naujausią QRD šabloną. Šie pakeitimai daugiausia buvo techninio pobūdžio, todėl čia jie nėra išsamiai aptariami.

Ženklimas

Vaistinio preparato ženklimas buvo nuosekliai pakoreguotas pagal preparato charakteristikų santraukos pakeitimus, tačiau kai kurie skyriai buvo palikti užpildyti nacionaliniu lygmeniu.

Pakuotės lapelis

Pakuotės lapelis buvo suderintas, atsižvelgiant į visus pakuotės lapeliui aktualius preparato charakteristikų santraukos pataisymus.

Tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC)

Atsižvelgdamas į gydymo klaidų riziką ir paaiškinimą dėl indikacijų ir kontraindikacijų, CHMP sutarė dėl šios pagrindinės informacijos, kuri turi būti pateikta bendrosios praktikos gydytojams, ortopedams, vidaus ligų gydytojams, kardiologams, hematologams, chirurgams, vaistininkams, slaugytojams (ar kitiems nacionalinėje sveikatos priežiūros sistemoje dirbantiems asmenims) skirtame tiesioginiame pranešime sveikatos priežiūros specialistams:

- Nuo šiol enoksaparino stiprumas bus išreikštas tiek anti-Xa aktyvumo tarptautiniais vienetais (TV), tiek miligramais (mg): Vienas enoksaparino natrio druskos atitinka 100 TV anti-Xa aktyvumo.

Pavyzdžiui, ant pripildytų 0,4 ml švirkštų vaisto stiprumas bus nurodytas taip:

<vietinis prekinis pavadinimas> 4 000 TV (40 mg)/0,4 ml injekcinis tirpalas.

- Vaisto dozavimas gydant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE) patikslintas tokia formuluote:

Enoksaparino natrio druską galima švirkšti po oda:

- o kartą per parą atliekama viena 150 TV/kg (1,5 mg/kg) injekcija – pacientams, kuriems nepasireiškia jokios komplikacijos ir kurie priskiriami prie nedidelės VTE atsinaujinimo rizikos grupės;
- o arba du kartus per parą sušvirkščiame po 100 TV/kg (1 mg/kg) – visiems kitiems pacientams, pvz., nutukusiems pacientams, pacientams, kuriems išsivysčiusi simptominė PE, pacientams, kurie serga vėžiu, kuriems atsinaujino VTE arba proksimalinė (*vena iliaca*) trombozė.

Gydymo režimą turėtų parinkti bendrosios praktikos gydytojas, įvertinęs kiekvieno paciento būklę, įskaitant jam kylančią tromboembolijos ir kraujavimo riziką.

- Iš preparato informacinių dokumentų išbraukta kontraindikacija, susijusi su sunkiais inkstų veiklos sutrikimais (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min), kuri buvo patvirtinta kai kuriose ES valstybėse narėse, tačiau šio vaisto nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (kai kreatinino klirensas < 15 ml/min), jei vaistas neskiriamas profilaktiškai nuo trombozės susidarymo pacientams, kuriems atliekama dializė.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato informacinių dokumentų suderinimu;
- registruotojų vertinti pateikti preparato informaciniai dokumentai buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia moksline diskusija;
- komitetas apsvairstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvairstė pranešime dėl Lovenox ir susijusių pavadinimų nurodytus skirtumus, taip pat kitus preparato informacinių dokumentų skyrius;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti pasiūlymus dėl suderintų preparato informacinių dokumentų;
- komitetas sutarė dėl suderintų Lovenox ir susijusių pavadinimų preparato informacinių dokumentų;

CHMP rekomendavo keisti Lovenox ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato informaciniai dokumentai pateikti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Dėl šių priežasčių CHMP padarė išvadą, kad Lovenox ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įvykdyta registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga.