

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Enoxaparinenatrium is een laagmoleculairgewichtheparine die in de handel wordt gebracht onder de handelsnaam Lovenox en verwante namen. Dit antistollingsmiddel wordt gebruikt voor de behandeling en profylaxe van trombo-embolische aandoeningen. Het wordt onderhuids of intraveneus toegediend door middel van een injectie. Lovenox en verwante namen is goedgekeurd in alle EU-lidstaten en ook in IJsland en Noorwegen.

De belangrijkste farmacologische eigenschappen van enoxaparine zijn antifactor Xa-activiteit en antifactor IIa-activiteit (antitrombineactiviteit), die afhankelijk zijn van de bindingsaffiniteit ervan voor antitrombine. Lovenox en verwante namen oplossing voor injectie is momenteel goedgekeurd in meer dan 140 landen wereldwijd, waaronder alle lidstaten van de Europese Unie (EU) alsmede IJsland en Noorwegen. De eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend in Frankrijk op 3 april 1987.

Het product is momenteel in de EU geregistreerd met concentraties van 100 mg/ml (overeenkomend met 10 000 IE anti-Xa/ml) in voorgevulde spuit, flacons met meervoudige doses en ampullen, en 150 mg/ml (overeenkomend met 15 000 IE anti-Xa/ml) in voorgevulde spuit. Flacons van 100 mg/10 ml en een pen van 10 x 40 mg (overeenkomend met 10 x 4 000 IE anti-Xa) zijn ook goedgekeurd.

Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van het voornoemde product en verwante namen, kondigde Frankrijk aan het CHMP/Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzing aan overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voor het voornoemde product om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde productinformatie (PI) weg te nemen en deze uiteenlopende PI's in de hele EU te harmoniseren.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De productinformatie werd als volgt opgesplitst overeenkomstig de indicaties waarvoor de afzonderlijke producten zijn goedgekeurd:

- in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) en de bijsluiter voor flacons, ampullen en voorgevulde spuit zijn alle goedgekeurde indicaties opgenomen;
- de presentatie 10 000 IE (100 mg)/10 ml oplossing voor injectie wordt alleen gebruikt voor extracorporale dialyse en daarom is alleen deze indicatie opgenomen in rubriek 4.1;
- de pen-presentatie (10 x 4 000 IE (10x 40 mg)) bevat alle goedgekeurde indicaties behalve gebruik voor extracorporale dialyse.

Rubriek 1 – Naam van het geneesmiddel en Rubriek 2 – Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

De sterkte van het product wordt in de verschillende lidstaten op diverse manieren uitgedrukt, in mg of in IE antifactor Xa-activiteit.

Eenzijds is uitdrukking en dosering in mg in overeenstemming met de goedkeuringen in het merendeel van de EU-lidstaten en maakt deze het mogelijk verschillende presentaties te herkennen en onderscheiden terwijl deze het voorschrijven, doseren, verstrekken en toedienen vergemakkelijkt. Anderzijds worden andere laagmoleculairgewichtheparines (LMWH's) in de meeste

EU-lidstaten voornamelijk uitgedrukt in IE anti-Xa-activiteit en niet in mg, hetgeen in overeenstemming is met de Europese Farmacopee (versie 8.1, 2014), waarin de sterkte van heparines, waaronder LWMH, wordt uitgedrukt in IE anti-Xa-activiteit. Aangezien harmonisatie van de uitdrukking van de sterkte met een van de opties in een aantal landen tot veranderingen in de gevestigde praktijk zou hebben geleid en aangezien dit het risico kan vergroten op medicatiefouten met een hoger risico op trombose of ernstige bloedingen, is de formulering zodanig gewijzigd dat de sterkte op de buitenverpakking en de primaire verpakking (spuit) en in de rubrieken 1, 2 en 4.2 in beide eenheden (in IE anti-Xa/ml en de equivalentie ervan in mg/ml) wordt uitgedrukt.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

De rubriek werd geharmoniseerd met het oog op variaties in de exacte formulering van de indicaties voor profylaxe en behandeling. Verder waren de indicaties, afhankelijk van de sterkte van het product, niet hetzelfde, waar in het kader van de verwijzingsprocedure naar werd gekeken.

Profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) bij chirurgische patiënten

Met betrekking tot profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) bij chirurgische patiënten achtte het CHMP het relevant om de indicatie op het niveau van het trombotische risico van de patiënt in de etikettering op te nemen in overeenstemming met de richtlijnen van het American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening bij chirurgische patiënten met een matig en hoog risico, met name patiënten die orthopedische of algemene chirurgische ingrepen ondergaan, waaronder oncologische chirurgie, is derhalve in de geharmoniseerde indicatie opgenomen.

Profylaxe van VTE bij medische patiënten

De terminologie die werd gebruikt voor de indicatie profylaxe van veneuze trombo-embolie bij medische patiënten verschilde per lidstaat. Het CHMP verwees voor deze indicatie ook naar de bestaande ACCP-richtlijnen en gaf de voorkeur aan een formulering die meer in lijn was met de huidige aanbevelingen voor tromboprofylaxe bij acuut zieke medische patiënten in de literatuur. Daarom zijn ziekte bij medische patiënten met een acute ziekte (zoals acuut hartfalen, ademhalingsinsufficiëntie, ernstige infecties of reumatische aandoeningen) en verminderde mobiliteit met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie nu opgenomen in de formulering voor de indicatie in deze populatie.

Behandeling van diepe veneuze trombo-embolie

Voor de behandeling van diepe veneuze trombo-embolie verschilde de precieze formulering per lidstaat en het CHMP overwoog de indicatie te harmoniseren door behandeling op te nemen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), met uitzondering van PE die waarschijnlijk een trombolytische behandeling of een chirurgische ingreep vereist. De geharmoniseerde indicatie is gebaseerd op behandelingsrichtlijnen (European Society of Cardiology (ESC) en ACCP) alsook klinisch onderzoek en literatuurgegevens die door de vergunninghouder zijn overgelegd.

Behandeling van instabiele angina (UA) en non-ST-elevatiemyocardinfarct (NSTEMI)

De behandeling van UA en NSTEMI was vóór de afronding van deze verwijzing niet in alle lidstaten toegelaten.

Met het oog op deze indicatie wees het CHMP op het consensusdocument van het Joint Committee for the redefinition of myocardial infarction (MI) van ESC/American College of Cardiology, dat leidde tot de herziening van de definitie van acuut coronair syndroom (ACS) in UA en NSTEMI. Het CHMP stemde ermee in om deze definitie te gebruiken in de etikettering voor enoxaparine en de

indicatie werd geharmoniseerd door de behandeling op te nemen van instabiele angina en NSTEMI, gelijktijdig toegediend met oraal acetylsalicylzuur.

Behandeling van acuut ST-elevatiemyocardinfarct (STEMI)

Voor de behandeling van acuut ST-elevatiemyocardinfarct merkte het CHMP op dat het hoofdonderzoek (EXTRACT-TIMI 25) werd uitgevoerd bij STEMI-patiënten die voldeden aan de volgende criteria:

- medisch behandelde patiënten (die geen primaire invasieve procedure zoals percutane coronaire interventie (PCI) of coronaire bypassoperatie (CABG) ondergaan);
- patiënten bij wie in verband met het falen van fibrinolyse op enig moment of in geval van terugkerende myocardiale ischemie/myocardinfarct met spoed PCI's konden worden uitgevoerd, maar bij wie deze in andere situaties ten minste 48 uur moesten worden uitgesteld.

Het CHMP stelde een formulering vast, die in overeenstemming is met de klinische gegevens en de behandelingsrichtlijnen (graad IIbB in de ESC-richtlijnen 2012, richtlijn 2011 van de American Heart Association (AHA)).

Preventie van extracorporale trombus tijdens hemodialyse

Met het oog op preventie van extracorporale trombus tijdens hemodialyse hadden alle lidstaten deze indicatie in de PI opgenomen, behalve Nederland, dat de gegevens over het gebruik van het bij de oorspronkelijke handelsvergunning voorgestelde doseringsschema niet toereikend vond. Er is met betrekking tot de hemodialyse-indicatie echter geen sprake van andere belangrijke verschillen in de nationale SPC's die in de EU-lidstaten zijn goedgekeurd. Het CHMP overwoog de indicatie in overeenstemming te houden met de meest voorkomende formulering die in de lidstaten werd aanvaard.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

In het algemeen werden de subrubrieken over de dosering en wijze van toediening in overeenstemming gebracht met de geharmoniseerde indicaties voor enoxaparine.

Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoening

Met betrekking tot deze indicatie voor chirurgische patiënten met een matig en hoog risico was het CHMP van oordeel dat in de SPC dient te worden weergegeven dat het individuele trombo-embolisch risico voor patiënten kan worden bepaald met behulp van een gevalideerd risicostratificatiemodel. De dosering bij profylaxe van veneuze trombo-embolie bij medische patiënten werd zodanig geharmoniseerd dat deze overeenstemt met de ACCP-richtlijnen.

Behandeling van DVT en longembolie (PE)

Voor de behandeling van DVT en PE was het CHMP op grond van de ingediende gegevens en de beschikbare behandelingsrichtlijnen van oordeel dat voor deze patiënten een eenmaal daagse injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) of een tweemaal daagse injectie van 100 IE/kg (1 mg/kg) in de geharmoniseerde formulering dient te worden opgenomen. Het CHMP was ook van oordeel dat het schema door de arts moet worden geselecteerd op basis van een individuele beoordeling waaronder een beoordeling van het trombo-embolische risico en het risico op bloedingen.

Preventie van trombusvorming tijdens hemodialyse

In termen van dosering vermeldde de meeste landen voor deze indicatie een dosis enoxaparine van 1mg/kg en enkele landen een lagere dosis. De in de klinische onderzoeken bestudeerde doses

variëren van 0,5 mg/kg tot 1,25 mg/kg. Het SPC werd aangepast door de aanbevolen dosis van 1 mg/kg zoals die in de meeste landen werd aanvaard, op te nemen, wat in overeenstemming is met de klinische gegevens en met de aanbevelingen in behandelingsrichtlijnen.

Indicaties voor instabiele angina en NSTEMI

Er doen zich in deze indicaties geen verschillen tussen landen voor in termen van het doseringsschema voor enoxaparine (1 mg/kg om de 12 uur via onderhuidse injectie). Het CHMP was echter van oordeel dat acetylsalicylzuur (ASA) in doses van 75 mg tot 325 mg dient te worden aanbevolen in de SPC om te zorgen voor overeenstemming met de klinische gegevens en de klinische praktijk.

Behandeling van acute STEMI

Verder was er in deze indicatie sprake van enige disharmonie met betrekking tot het tijdstip van toediening van enoxaparine, die in het kader van de verwijzingsprocedure werd weggenomen. Het CHMP merkte op dat ASA in de huidige ESC-richtlijnen voor alle patiënten zonder contra-indicaties wordt aanbevolen met een orale oplaaddosis van 150–300 mg (bij aspirine-naïeve patiënten) en een langdurige onderhoudsdosering van 75–100 mg/dag ongeacht de behandelingsstrategie. Voor STEMI dient de hogere dosis op de eerste dag zoals deze is gebruikt in het onderzoek ExTRACT-TIMI 25, te worden vermeld.

Andere populaties

Wegens uiteenlopende informatie per lidstaat werden ook aanpassingen aangebracht in andere subrubrieken waaronder pediatrische patiënten, ouderen, nier- en leverinsufficiëntie, in overeenstemming met de overeengekomen indicaties en op basis van beschikbare gegevens in deze populaties. Er werden enkele subrubrieken toegevoegd met informatie over de overstap tussen enoxaparinenaatrium en orale antistollingsmiddelen alsook aanbevelingen voor toediening bij spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Deze rubriek werd geharmoniseerd om de volgende contra-indicaties, die niet allemaal in de hele EU waren opgenomen of waarvoor afwijkende terminologie werd gebruikt, op uniforme wijze weer te geven:

- overgevoeligheid voor enoxaparinenaatrium, heparine of de derivaten ervan, waaronder andere laagmoleculairgewichtheparines (LMWH's), of voor een van de hulpstoffen;
- maag- en darmzweer, aanwezigheid van maligne neoplasma met een hoog risico op bloedingen, recente hersen-, wervelkolom- of oogoperatie, bekende of vermoede oesofageale varices, arterioveneuze misvormingen, vasculaire aneurysmata of ernstige intraspinale of intracerebrale vasculaire afwijkingen;
- voorgeschiedenis van immuungemedieerde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) gedurende de afgelopen honderd dagen of bij aanwezigheid van circulerende antilichamen (zie ook rubriek 4.4);
- spinale of epidurale anesthesie of locoregionale anesthesie wanneer gedurende de voorgaande 24 uur enoxaparinenaatrium wordt gebruikt voor behandeling (met een verwijzing naar rubriek 4.4);
- gebruik van flacons met meervoudige doses die benzylalcohol bevatten bij pasgeborenen of premature pasgeborenen wegens het risico op hijgsyndroom in deze populatie.

Sommige lidstaten hadden een contra-indicatie voor ernstige nierinsufficiëntie (klaring <30 ml/min) opgenomen in de therapeutische indicaties, die in het kader van de verwijzingsprocedure is verwijderd op basis van beschikbare gegevens die het gebruik in deze populatie ondersteunen. Een eerder bestaande contra-indicatie voor het gebruik bij patiënten met eindstadium nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) werd ook verwijderd wegens het ontbreken van veiligheidsgegevens in deze populatie die een contra-indicatie rechtvaardigen, hoewel het gebruik in deze populatie niet wordt aanbevolen, zoals hieronder uiteengezet.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werden wijzigingen aangebracht in deze rubriek om het risico op acute infectieuze endocarditis toe te voegen. Er werd een consistente formulering goedgekeurd voor de controle van het aantal bloedplaatjes uitgaande van de huidige internationale richtlijnen, om onnodige controle te voorkomen bij patiënten die weinig risico lopen op HIT. Andere wijzigingen werden aangebracht als aanvulling op de informatie die al in andere delen van de productinformatie aanwezig was:

- dosisverlaging bij patiënten ouder dan 75 jaar die met enoxaparine worden behandeld voor ST-elevatiemyocardinfarct (STEMI);
- toename van het risico op leverinsufficiëntie;
- zorgvuldige biologische controle door middel van metingen van de anti-Xa-activiteit bij patiënten met nierinsufficiëntie;
- het gebruik van enoxaparine wordt niet aanbevolen bij patiënten met eindstadium nierfalen wegens het ontbreken van gegevens in deze populatie, afgezien van de preventie van trombusvorming bij dialysepatiënten;
- aangezien blootstelling aan enoxaparinenaatrium significant verhoogd is, wordt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-30 ml/min) een dosisaanpassing aanbevolen voor therapeutische en profylactische dosisbereiken;
- verhoogde kans op bloedingen;
- met uiterste voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis (>100 dagen) van heparine-geïnduceerde trombocytopenie zonder circulerende antilichamen;
- geen spinale/epidurale anesthesie of lumbaalpunctie uitvoeren tijdens behandeling met enoxaparine;
- behandeling staken indien huidnecrose of cutane vasculitis optreedt.

Tot slot werd een formulering toegevoegd om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te bevorderen. Andere rubrieken zoals "hyperkaliëmie" werden opgenomen aangezien deze niet in alle lidstaten op uniforme wijze waren geformuleerd.

Overige rubrieken van de SPC

Rubriek 4.5 tot en met rubriek 6 zijn geharmoniseerd op basis van relevante beschikbare informatie of aangepast overeenkomstig het meest recente QRD-model. Deze wijzigingen waren grotendeels van technische aard en worden hier dan ook niet in detail besproken.

Etikettering

De in de SPC aangebrachte wijzigingen kwamen, voor zover relevant, consistent tot uiting in de etikettering, hoewel enkele rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd.

Bijsluiter

De bijsluiter is geharmoniseerd, rekening houdend met alle herzieningen van de SPC die relevant zijn voor de bijsluiter.

Rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (direct healthcare professional communication, DHPC)

Rekening houdend met het risico op medicatiefouten en de verduidelijking met betrekking tot indicaties en contra-indicaties stemde het CHMP ermee in dat de volgende kernboodschappen worden gebruikt in een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (DHPC) gericht aan huisartsen, orthopeden, internisten, cardiologen, hematologen, chirurgen, apothekers, verpleegkundigen (of anderen naargelang het nationale zorgstelsel):

- De sterkte van enoxaparine zal nu worden uitgedrukt in internationale eenheden (IE) anti-Xa-activiteit en in milligrammen (mg): Eén mg enoxaparinenaatrium komt overeen met 100 IE anti-Xa-activiteit.

Voor voorgevulde spuit van 0,4 ml zal de sterkte er bijvoorbeeld zo uitzien:

<Lokale handelsnaam> 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml oplossing voor injectie.

- De dosering voor de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) is als volgt verduidelijkt:

Enoxaparinenaatrium kan onderhuids worden toegediend:

- o als eenmaal daagse injectie van 150 IE/kg (1,5 mg/kg): gebruikt voor ongecompliceerde patiënten die een laag risico lopen op VTE-recidief;
- o of als tweemaal daagse injecties van 100 IE/kg (1 mg/kg): gebruikt voor alle andere patiënten waaronder patiënten met obesitas, symptomatische PE, kanker, terugkerende VTE of proximale trombose (vena iliaca).

Het schema dient door de arts te worden gekozen op basis van een individuele beoordeling waaronder een beoordeling van het trombo-embolische risico en het risico op bloedingen.

- Een contra-indicatie voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) die in sommige EU-lidstaten werd gehanteerd, werd uit de productinformatie geschrapt, hoewel het gebruik bij patiënten met eindstadium nierfalen (creatinineklaring <15 ml/min) niet wordt aanbevolen, afgezien van de preventie van trombusvorming bij dialysepatiënten.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat:

- de basis voor de verwijzing de harmonisatie van de productinformatie was;

- de productinformatie die de vergunninghouders voorstelden, is beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP;
- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het CHMP de geïdentificeerde verschillen in de kennisgeving voor Lovenox en verwante namen in aanmerking heeft genomen, evenals de overige rubrieken van de productinformatie;
- het CHMP alle gegevens heeft beoordeeld die door de vergunninghouder zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie;
- het CHMP heeft ingestemd met de geharmoniseerde productinformatie voor Lovenox en verwante namen,

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III voor Lovenox en verwante namen (zie bijlage I).

Als gevolg hiervan concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Lovenox en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en de voorwaarde bij de handelsvergunning worden aangebracht.