

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Enoksaparinatrium er et lavmolekylært heparin som markedsføres under handelsnavn som Lovenox og assosierte navn. Denne antikoagulanten brukes til behandling og profylakse mot tromboemboliske forstyrrelser. Den gis som subkutan injeksjon eller intravenøst. Lovenox og assosierte navn er godkjent i alle EU-medlemsstater og i Island og Norge.

De viktigste farmakologiske egenskapene ved enoksaparin er antifaktor Xa- og antifaktor IIa- (antitrombin) aktivitet, som er avhengig av bindingsaffinitet til antitrombin. Lovenox og assosierte navn er nå godkjent i over 140 land i verden i injeksjonsvæskeform, blant annet i alle EUs medlemsstater og Norge og Island. Den første markedsføringstillatelsen (MT) ble tildelt i Frankrike 3. april 1987.

Legemiddelet er for tiden registrert i EU i konsentrasjonene 100 mg/ml (tilsvarende 10 000 IE anti-Xa/ml) i forhåndsfylte sprøyter, flerdosebeholdere, ampuller og 150 mg/ml (tilsvarende 15 000 IE anti-Xa/ml) i forhåndsfylte sprøyter. Hetteglass med 100 mg/10 ml og en injeksjonspenn med 10 x 40 mg (tilsvarende 10 x 4 000 IE anti-Xa) er også godkjent.

Da det viste seg at EU-medlemsstatene hadde gjort innbyrdes avvikende vedtak om godkjenning av ovennevnte legemiddel og assosierte navn, varslet Frankrike CHMP/Det europeiske legemiddelkontor (EMA) om en foreleggelse i henhold til artikkel 30 i direktiv 2001/83/EF angående ovennevnte preparat, for å løse forskjellene mellom nasjonalt godkjente produktinformasjoner og harmonisere de ulike produktinformasjonene i EU.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av CHMP

Produktinformasjonen delte seg som følger etter indikasjonene som de enkelte preparater er godkjent for:

- Produktresuméet og pakningsvedlegget for hetteglass, ampuller og forhåndsfylte sprøyter dekker alle godkjente indikasjoner
- Presentasjonsformen 10 000 IE (100 mg)/10 ml injeksjonsvæske brukes bare ved ekstrakorporeal dialyse, og følgelig omfattes bare denne indikasjonen av pkt. 4.1
- For injeksjonspennen (10 x 4 000 IE (10 x 40 mg)) gjelder alle godkjente indikasjoner med unntak av bruk i ekstrakorporeal dialyse.

Pkt. 1 – Legemidlets navn og Pkt. 2 – Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Legemidlets styrke angis forskjellig i de ulike medlemsstater, enten i mg eller i IE antifaktor Xa-aktivitet.

På den ene side er angivelse av styrke og dosering i mg i tråd med tillatelsene i de fleste EU-landene, og gjør det mulig å både identifisere og skille mellom ulike presentasjonsformer, samtidig som det forenkler forskrivning, dosering, utlevering og administrering. På den annen side angis andre lavmolekylære hepariner (LMWH) i de fleste EU-medlemsstater i IE anti-Xa-aktivitet og ikke i mg, noe som er i henhold til Den europeiske farmakopé (versjon 8.1, 2014), som uttrykker heparinets styrke, herunder styrken på LMWH, i IE anti-Xa-aktivitet. Ettersom harmonisering til ett av alternativene for å angi styrke ville ha medført endringer i etablert praksis i en rekke land, og ettersom dette vil kunne medføre økt risiko for legemiddelfeil og dermed økt risiko for trombose eller alvorlig blødning, har ordlyden blitt endret slik at styrken angis i begge enheter (i IE anti-Xa/mL og dennes ekvivalent i mg/ml) på den ytre og den indre emballasjen (sprøyte) og i pkt. 1, 2 og 4.2.

Pkt. 4.1 – Terapeutiske indikasjoner

Dette punktet ble harmonisert for å håndtere variasjoner i den nøyaktige ordlyden i indikasjoner for profylakse og behandling. Videre varierte indikasjonene for de ulike styrkene av preparatet, og dette ble også nevnt i foreleggelsen.

Profylakse mot venøs tromboemboli (VTE) hos kirurgiske pasienter

Når det gjelder profylakse mot venøs tromboemboli (VTE) hos kirurgiske pasienter, anser CHMP at det vil være relevant å angi indikasjonen med pasientens risiko for trombose i henhold til retningslinjene fra American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Den harmoniserte indikasjonen angir derfor profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko, særlig pasienter som får ortopedisk eller generell kirurgisk behandling, herunder kreftkirurgi.

Profylakse mot VTE hos medisinske pasienter

Terminologien som brukes for indikasjonen profylakse mot venøs tromboemboli hos medisinske pasienter, varierer mellom medlemsstatene. For denne indikasjonen viste CHMP også til gjeldende retningslinjer fra ACCP, og foretrakk videre en ordlyd som er mer i tråd med gjeldende anbefalinger i litteraturen for tromboprofylakse hos akutt syke medisinske pasienter. Derfor inkluderer ordlyden i indikasjonen for denne gruppen nå sykdom hos medisinske pasienter med akutt sykdom (f.eks. akutt hjertesvikt, respiratorisk insuffisiens, alvorlige infeksjoner eller revmatiske sykdommer) som har redusert mobilitet og økt risiko for venøs tromboemboli.

Behandling av dyp venøs tromboemboli

For behandling av dyp venøs tromboemboli hadde medlemsstatene forskjellig ordlyd, og CHMP vurderte å harmonisere indikasjonen og inkludere behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) og utelukke LE som sannsynligvis vil kreve trombolysebehandling eller kirurgi. Den harmoniserte indikasjonen er basert på behandlingsretningslinjer (European Society of Cardiology (ESC) og ACCP) og på kliniske data og litteratordata framlagt av MT-innehaver.

Behandling av ustabil angina (UA) og hjerteinfarkt uten ST-segmentelevation (NSTEMI)

Behandling av UA og NSTEMI var ikke godkjent i alle medlemsstater før denne framleggelsen var ferdigbehandlet.

Når det gjelder denne indikasjonen, har CHMP merket seg konsensusdokumentet fra komiteen nedsatt av ESC (den europeiske kardiologforeningen) og ACC (den amerikanske kardiologforeningen) med mandat å redefinere hjerteinfarkt (MI), som førte til at akutt koronarsyndrom (ACS) ble delt inn i UA og NSTEMI. CHMP aksepterte å bruke denne definisjonen i merkingen av enoksaparin, og indikasjonen ble harmonisert for å inkludere behandling av ustabil angina og NSTEMI ved samtidig peroral behandling med acetylsalicylsyre.

Behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevation (STEMI)

Når det gjelder behandling av akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevation, anførte CHMP at pivotalstudien (EXTRACT-TIMI 25) ble gjennomført på STEMI-pasienter som oppfylte følgende kriterier:

- medikamentelt behandlede pasienter, dvs. pasienter som ikke primært skal gjennomgå en invasiv prosedyre som f.eks. perkutan koronarintervensjon (PCI) eller koronar bypassoperasjon (CABG),
- pasienter der PCI-behandling kan måtte utføres når som helst dersom fibrinolytisk behandling mislykkes, eller som en hasteintervensjon ved ny forekomst av myokardisk iskemi/infarkt, men der PCI-behandling ellers hadde måttet bli utsatt i minst 48 timer.

CHMP vedtok en ordlyd som er i tråd med retningslinjene for kliniske data og behandling (grade IIbB i ESC guidelines 2012, American Heart Association (AHA) guideline 2011).

Forebygging av ekstrakorporeale tromber under hemodialyse

Når det gjelder forebygging av ekstrakorporeale tromber under hemodialyse, hadde alle medlemsstatene denne indikasjonen i PI, bortsett fra Nederland, som hadde funnet dataene i doseringskjemaet foreslått i forbindelse med den opprinnelige markedsføringstillatelsen utilstrekkelige. Imidlertid var det ingen ytterligere vesentlige forskjeller angående indikasjonen hemodialyse i de nasjonale produktresuméene godkjent i EUs medlemsstater. CHMP vurderte å beholde indikasjonen i tråd med den vanligste ordlyden som var godkjent i landene.

Pkt. 4.2 – Dosering og administrasjon

Underavsnittene om dosering og administrasjon fulgte generelt de harmoniserte indikasjonene for enoksaparin.

Profylakse mot venøs tromboembolisk sykdom

For denne indikasjonen hos kirurgiske pasienter med moderat til høy risiko anså CHMP at det bør framgå av produktresuméet at pasientenes individuelle tromboemboliske risiko kan estimeres ved hjelp av en validert modell for risikostratifisering. Dosering ved profylakse mot venøs tromboemboli hos medisinske pasienter ble harmonisert i tråd med retningslinjene fra ACCP.

Behandling av DVT og lungeemboli (LE)

Ved behandling av DVT og LE anså CHMP ut fra framlagte data og tilgjengelige retningslinjer at den harmoniserte ordlyden burde inkludere én injeksjon i døgnet på 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eller to injeksjoner i døgnet på 100 IE/kg (1 mg/kg) til DVT- og LE-pasienter. CHMP anså også at legen burde velge regime på grunnlag av en individuell vurdering som inkluderer en evaluering av risikoen for blodpropp og blødning.

Forebygging av blodproppdannelse under hemodialyse

Når det gjelder doseringen for denne indikasjonen oppga de fleste landene en dose på 1 mg/kg enoksaparin, mens et par land oppga en lavere dose for denne indikasjonen. Dosene vurdert i kliniske studier varierer mellom 0,5 mg/kg og 1,25 mg/kg. Produktresuméet ble samkjørt til å angi den anbefalte dosen som var godkjent i de fleste landene, 1mg/kg, som er i tråd med kliniske data og med anbefalingene i behandlingsretningslinjer.

Indikasjonene ustabil angina og NSTEMI

Ved disse indikasjonene er det ingen forskjeller landene imellom når det gjelder doseringsregime for enoksaparin (1 mg/kg per 12 timer ved subkutan injeksjon). Imidlertid anså CHMP at for å være i tråd med kliniske data og klinisk praksis burde det i produktresuméet inntas en anbefaling om å bruke acetylsalicylsyre (ASA) i doser fra 75 mg til 325 mg.

Behandling av akutt STEMI

Det var også en del forskjeller når det gjaldt tidspunkt for administrasjon av enoksaparin for denne indikasjonen, noe som ble harmonisert som et ledd i denne prosedyren. CHMP merket seg at ESC i gjeldende retningslinjer anbefaler ASA til alle pasienter uten kontraindikasjoner, med en initiell peroral bolusdose på 150–300 mg (hos ASA-naive pasienter) og deretter en langsiktig vedlikeholdsdose på 75–100 mg/dag, uavhengig av behandlingsstrategi. Er indikasjonen STEMI, bør produktresuméet nevne den høyere dosen første dag, i tråd med studien ExTRACT-TIMI 25.

Andre pasientgrupper

Ettersom informasjonen i produktresuméet varierte mellom medlemsstatene, ble det også gjort endringer i andre underavsnitt, inklusive når det gjelder administrasjon til barn, eldre og pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, i tråd med de omforente indikasjonene og på grunnlag av tilgjengelige data for disse pasientgruppene. Det ble også lagt til underavsnitt med informasjon om bytte til/fra enoksaparinatrium og perorale antikoagulasjonsmidler og anbefalinger om administrasjon sammen med spinal-/epiduralanestesi og lumbalpunksjon.

Pkt. 4.3 – Kontraindikasjoner

Dette punktet ble harmonisert for at alle produktresuméer skal vise til følgende kontraindikasjoner på samme måte, da ikke alle var oppgitt i hele EU, eller terminologien som var brukt, ikke var ensartet:

- overfølsomhet for enoksaparinatrium, heparin eller heparinderivater, herunder andre lavmolekylære hepariner (LMWH), eller for et eller flere av hjelpestoffene,
- gastrointestinalt ulcus, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig hjerne-, ryggrad- eller øyekirurgi, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller vaskulære abnormaliteter,
- tidligere immunmediert heparinindusert trombocytopeni (HIT) siste 100 dager eller ved forekomst av sirkulerende antistoffer (se også pkt. 4.4),
- spinal-/epiduralanestesi eller lokoregional anestesi der enoksaparinatrium har vært brukt til behandling i løpet av det foregående døgnet (med henvisning til pkt. 4.4),
- bruk av flerdosebeholdere med benzylalkohol til nyfødte eller premature barn på grunn av risikoen for "gaspingsyndrom" i denne pasientgruppen.

En del medlemsstater hadde i sine behandlingsindikasjoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (clearance < 30 ml/min) som en kontraindikasjon, som har blitt tatt ut under foreleggelsesprosedyren på grunnlag av tilgjengelige data som støtter bruk hos denne pasientgruppen. En tidligere kontraindikasjon for bruk hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (kreatinin clearance < 15 ml/min) ble også tatt ut, da manglende sikkerhetsdata fra denne pasientgruppen ikke kunne begrunne en kontraindikasjon, men bruk i denne pasientgruppen anbefales likevel ikke, som skissert i det følgende.

Pkt. 4.4 – Advarsler og forsiktighetsregler

Dette punktet er revidert og inkluderer nå risikoen for akutt infeksøs endokarditt. En konsistent ordlyd har blitt godkjent for overvåking av blodplattetall for å ta hensyn til gjeldende internasjonale retningslinjer og unngå unødvendig overvåking av pasienter med lav risiko for HIT. Andre endringer ble gjort for å supplere opplysninger som allerede er gitt i andre deler av produktinformasjonen:

- reduksjon av dosen hos pasienter over 75 år som behandles med enoksaparin for hjerteinfarkt med ST-segmentelevation (STEMI),
- økt risiko for nedsatt leverfunksjon,
- nøye overvåking ved måling av anti-Xa-aktivitet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon,
- bruk av enoksaparin anbefales ikke til pasienter med nyresykdom i siste stadium på grunn av manglende data for denne pasientgruppen, bortsett fra ved forebygging av blodproppdannelse hos dialysepasienter,

- hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 15-30 ml/min); siden eksponeringen for enoksaparinatrium øker vesentlig, anbefales dosejustering for terapeutiske og profylaktiske doseområder,
- økt blødningspotensial,
- skal brukes med største forsiktighet hos pasienter med tidligere (>100 dager) heparinindusert trombocytopeni uten sirkulerende antistoffer,
- spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunksjon må ikke utføres under behandling med enoksaparin,
- behandlingen seponeres ved hudnekrose eller kutan vaskulitt.

Endelig ble det lagt til tekst med sikte på å bedre sporbarheten ved bruk av biologiske legemidler. Dessuten ble det lagt til tekst om "hyperkalemi", da ordlyden her ikke var ensartet i medlemsstatene.

Andre punkter i produktresuméet

Pkt. 4.5 til 6 har blitt harmonisert basert på relevant tilgjengelig informasjon eller endret i tråd med nytt QRD-templat. Siden disse endringene hovedsakelig er av teknisk art, drøftes de ikke i detalj her.

Merking

Endringer i merkingen i produktresuméet er konsekvent gjennomført i merkingen der det har vært relevant, selv om enkelte punkter har blitt overlatt til nasjonale myndigheter.

Pakningsvedlegg

Pakningsvedlegget er blitt harmonisert og inkluderer nå alle revisjoner av produktresuméet som er relevante for pakningsvedlegget.

Sikkerhetsinformasjon til helsepersonell (DHPC)

Gitt risikoen for legemiddelfeil og avklaringene som er gjort med hensyn til indikasjoner og kontraindikasjoner, ble CHMP enig om at følgende hovedbudskap skal brukes i sikkerhetsinformasjon til helsepersonell (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC), altså til allmennleger, ortopeder, indremedisinere, kardiologer, hematologer, kirurger, farmasøyter, sykepleiere (eller tilsvarende i det nasjonale helsevesenet):

- For enoksaparin skal styrken nå angis både i internasjonale enheter (IE) anti-Xa-aktivitet og i milligram (mg): én mg enoksaparinatrium tilsvarer 100 IE anti-Xa-aktivitet.

For 0,4 ml forhåndsfylte sprøyter vil for eksempel styrken oppgis som:

<Local tradenamel> 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml injeksjonsvæske.

- Dosering for behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) er klargjort som følger:

Enoksaparinatrium kan administreres subkutan:

- enten som én daglig injeksjon på 150 IE/kg (1,5 mg/kg): gjelder ukompliserte pasienter med lav risiko for ny VTE,

- o eller to ganger daglig som injeksjoner på 100 IE/kg (1 mg/kg): gjelder alle andre pasienter, f.eks. overvektige pasienter, pasienter med symptomatisk LE, kreft, ny VTE eller proksimal (vena iliaca) trombose.

Legen bør velge regime etter en individuell vurdering som inkluderer en evaluering av risikoen for blodpropp og blødning.

- En kontraindikasjon for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) som en del EU-stater hadde, ble fjernet fra produktinformasjonen, men bruk av preparatet hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (kreatinin clearance <15 ml/min) anbefales ikke annet enn til forebygging av blodproppsdannelse hos dialysepasienter.

Begrunnelse for CHMPs uttalelse

Ut fra følgende betraktninger:

- Framleggelsen gjaldt harmonisering av produktinformasjon.
- Produktinformasjonen slik den var foreslått av innehaverne av markedsføringstillatelsen, har blitt vurdert på bakgrunn av innsendt dokumentasjon og den vitenskapelige drøftingen som har foregått i komiteen.
- Komiteen har behandlet framleggelsen i henhold til artikkel 30 i direktiv 2001/83/EF.
- Komiteen har vurdert forskjellene som er påvist i framleggelsen angående Lovenox og assosierte navn, og de øvrige punktene i produktinformasjonen.
- Komiteen har gjennomgått samtlige data som er framlagt av innehaveren av markedsføringstillatelsen til støtte for forslaget om harmonisering av produktinformasjonen.
- Komiteen har blitt enig om en harmonisert utgave av produktinformasjonen for Lovenox og assosierte navn –

har CHMP anbefalt en endring av vilkårene i markedsføringstillatelsen for produktinformasjonen som fastsatt i vedlegg III for Lovenox og assosierte navn (se vedlegg I).

CHMP har følgelig konkludert med at nytte-/risikoforholdet for Lovenox og assosierte navn fortsatt er gunstig, forutsatt de omforente endringene i produktinformasjonen og vilkåret for markedsføringstillatelsen.