

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Enoxaparín sodný je heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou, uvedený na trh pod obchodným názvom Lovenox a súvisiace názvy. Tento antikoagulant sa používa na liečbu a profylaxiu tromboembolických porúch. Podáva sa formou injekcie pod kožu alebo do žily. Liek Lovenox a súvisiace názvy je povolený vo všetkých členských štátoch EÚ a tiež na Islande a v Nórsku.

K hlavným farmakologickým vlastnostiam enoxaparínu patrí aktivita antifaktora Xa a antifaktora IIa (antitrombínu), ktoré sú závislé od jeho väzbovej afinity k antitrombínu. Injekčný roztok Lovenox a súvisiace názvy je v súčasnosti povolený na celom svete vo vyše 140 krajinách vrátane všetkých členských štátov Európskej únie (EÚ) a tiež v Nórsku a na Islande. Prvé povolenie na uvedenie na trh bolo vydané 3. apríla 1987 vo Francúzsku.

Liek je v súčasnosti registrovaný v EÚ v koncentráciách 100 mg/ml (čo zodpovedá 10 000 IU anti Xa/ml) v naplnených injekčných striekačkách, v injekčných liekovkách obsahujúcich viac dávok, v ampulkách a 150 mg/ml (čo zodpovedá 15 000 IU anti Xa/ml) v naplnených injekčných striekačkách. Sú tiež povolené injekčné liekovky 100 mg/10 ml a pero 10 x 40 mg (čo zodpovedá 10 x 4 000 IU anti Xa).

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedeného lieku a jeho súvisiacich názvov Francúzsko informovalo výbor CHMP/Európsku agentúru pre lieky o postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES pre uvedený liek s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými informáciami o lieku a v celej EÚ harmonizovať odlišné informácie o lieku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Informácie o lieku boli rozdelené podľa indikácií, pre ktoré sú jednotlivé lieky schválené, takto:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa zahŕňajúce injekčné liekovky, ampulky a naplnené injekčné striekačky zahŕňajú všetky schválené indikácie,
- Injekčný roztok 10 000 IU (100 mg)/10 ml sa používa len na extrakorporálnu dialýzu, a preto sa v časti 4.1 uvádza len táto indikácia,
- Pero (10 x 4 000 IU (10 x 40 mg)) zahŕňa všetky schválené indikácie okrem použitia pri extrakorporálnej dialýze.

Časť 1 – Názov lieku a časť 2 – Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Sila lieku je vyjadrená v rôznych členských štátoch odlišne, buď v mg alebo v IU aktivite antifaktora Xa.

Na jednej strane je vyjadrenie a dávkovanie v mg konzistentné s povoleniami vo väčšine krajín EÚ a umožňuje identifikáciu aj rozlíšenie medzi rôznymi formami, pričom sa uprednostňuje jednoduché predpisovanie, dávkovanie, výdaj a podávanie. Na druhej strane sú iné heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) vo väčšine európskych členských štátov vyjadrené hlavne v IU aktivity anti Xa a nie v mg, čo je v súlade s Európskym liekopisom (verzia 8.1, 2014), v ktorom sa vyjadruje sila heparínov vrátane LWMH v IU aktivity anti Xa. Keďže harmonizácia vyjadrenia sily na jednu z týchto možností by v niektorých krajinách viedla k zmenám v zavedenej praxi a keďže by to mohlo zvýšiť riziko chýb medikácie vedúcich k vyššiemu riziku trombózy alebo závažného krvácania, znenie bolo zmenené tak, aby bola sila vyjadrená v obidvoch jednotkách (v IU anti-

Xa/ml a ekvivalentne v mg/ml) na vonkajšom obale a vnútornom obale (injekčná striekačka) a v častiach 1, 2 a 4.2.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Táto časť sa harmonizovala tak, aby sa vyriešili zmeny v presnom znení indikácií profylaxie a liečby. Okrem toho, indikácie neboli rovnaké v závislosti od sily lieku, čo sa riešilo v rámci tohto postúpenia veci.

Profylaxia venóznej tromboembólie (VTE) u operovaných pacientov

Pokiaľ ide o profylaxiu venóznej tromboembólie (VTE) u operovaných pacientov, výbor CHMP usúdil, že by bolo relevantné označiť túto indikáciu na úrovni trombotického rizika u pacienta v súlade s usmerneniami American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Harmonizovaná indikácia preto uvádza profylaxiu venózneho tromboembolického ochorenia u operovaných pacientov so stredným a vysokým rizikom, konkrétne u tých, ktorí podstupujú ortopedickú alebo všeobecnú operáciu vrátane operácie rakoviny.

Profylaxia VTE u liečených pacientov

Terminológia použitá pre indikáciu profylaxia venóznej tromboembólie u liečených pacientov sa v jednotlivých členských štátoch odlišovala. Výbor CHMP odkázal v existujúcich ACCP usmerneniach aj na túto indikáciu a ďalej uprednostnil znenie, ktoré je viac v súlade so súčasnými odporúčaniami pre tromboprofylaxiu u akútne chorých liečených pacientov v literatúre. Znenie indikácie v tejto populácii preto v súčasnosti zahŕňa chorobu u liečených pacientov s akútnym ochorením (ako je akútne zlyhávanie srdca, respiračná nedostatočnosť, závažné infekcie alebo reumatické ochorenia) a zníženú pohyblivosť pri zvýšenom riziku venóznej tromboembólie.

Liečba hlbokej venóznej tromboembólie

Pokiaľ ide o liečbu hlbokoj venóznej tromboembólie, presné znenie v členských štátoch sa odlišovalo a výbor CHMP usúdil, že je potrebná harmonizácia tejto indikácie tak, aby zahŕňala liečbu trombózy hlbokých žíl (DVT) a pľúcnej embólie (PE) okrem PE, ktorá pravdepodobne bude vyžadovať trombolytickú liečbu alebo operáciu. Harmonizovaná indikácia je založená na usmerneniach pre liečbu (Európska kardiologická spoločnosť (ESC) a ACCP), ako aj na klinickej štúdii a údajoch z literatúry, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Liečba nestabilnej angíny (UA) a infarktu myokardu bez elevácie segmentu ST (NSTEMI)

Liečba UA a NSTEMI nebola pred dokončením tohto postúpenia veci schválená vo všetkých členských štátoch.

Pokiaľ ide o túto indikáciu, výbor CHMP vzal na vedomie dokument o konsenze Spoločného výboru ESC/American College of Cardiology na opätovné definovanie infarktu myokardu, čo viedlo k zmene definície akútnych koronárnych syndrómov (ACS) na UA a NSTEMI. Výbor CHMP súhlasil s použitím tejto definície v označení obalu enoxaparínu a indikácia sa harmonizovala tak, aby zahŕňala liečbu nestabilnej angíny a NSTEMI podávanej súbežne s perorálnou kyselinou acetylsalicylovou.

Liečba akútneho infarktu myokardu s eleváciou segmentu ST (STEMI)

Pokiaľ ide o liečbu akútneho infarktu myokardu s eleváciou segmentu ST, výbor CHMP poznamenal, že hlavná štúdia (ExTRACT-TIMI 25) sa vykonala u pacientov so STEMI, ktorí spĺňajú tieto kritériá:

- Liečení pacienti (nepodstupujúci hlavne invazívny postup, ako je perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo premostenie koronárnej tepny (CABG);

Pacienti, u ktorých sa PCI mohli kedykoľvek vykonať pre zlyhanie fibrinolýzy, alebo urgentne v prípade rekurentnej ischémie/infarktu myokardu, ale museli sa odložiť pre iné situácie aspoň na 48 hodín.

Výbor CHMP prijal znenie, ktoré je v súlade s klinickými údajmi a usmerneniami pre liečbu (stupeň IIbB v usmerneniach ESC 2012, usmernenie Amerického kardiologického združenia (AHA) 2011).

Prevenca extrakorporálneho trombu počas hemodialýzy

Pokiaľ ide o prevenciu extrakorporálneho trombu počas hemodialýzy, túto indikáciu mali v informáciách o lieku všetky členské štáty okrem Holandska, ktoré nepovažovalo údaje s použitím dávkovacej schémy, navrhnuté v čase pôvodného povolenia, za dostatočné. Ale pokiaľ ide o indikáciu hemodialýza, nezistili sa iné významné rozdiely vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku, schválených v členských štátoch EÚ. Výbor CHMP usúdil, že zachovanie indikácie je v súlade s najčastejším znením akceptovaným v týchto krajinách.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Jednotlivé časti týkajúce sa dávkovania a spôsobu podávania sa zosúladiť s harmonizovanými indikáciami pre enoxaparín.

Profylaxia venózneho tromboembolického ochorenia

Pokiaľ ide o túto indikáciu u operovaných pacientov so stredným a vysokým rizikom, výbor CHMP usúdil, že súhrn charakteristických vlastností lieku by mal odzrkadľovať, že individuálne tromboembolické riziko pre pacientov sa môže odhadnúť pomocou schváleného modelu stratifikácie rizika. Dávkovanie pri profylaxii venóznej tromboembólie u liečených pacientov sa harmonizovalo tak, aby bolo v súlade s usmerneniami ACCP.

Liečba DVT a pľúcnej embólie PE

Pokiaľ ide o liečbu DVT a PE, výbor CHMP usúdil na základe predložených údajov a dostupných usmernení pre liečbu, že harmonizované znenie má zahŕňať injekciu 150 IU/kg (1,5 mg/kg) podávanú jedenkrát denne, alebo injekcie 100 IU/kg (1 mg/kg) podávané dvakrát denne v prípade pacientov s DVT a PE. Výbor CHMP tiež usúdil, že liečebný režim má zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia vrátane vyhodnotenia tromboembolického rizika a rizika krvácania.

Prevenca tvorby trombu počas hemodialýzy

Pokiaľ ide o dávkovanie pre túto indikáciu, vo väčšine krajín sa používa dávka enoxaparínu 1mg/kg a len v niektorých krajinách sa používa pre túto indikáciu nižšia dávka. Dávky skúmané v klinických štúdiách boli v rozsahu 0,5 mg/kg až 1,25 mg/kg. Súhrn charakteristických vlastností lieku sa zosúladiť tak, aby sa v ňom uvádzala odporúčaná dávka akceptovaná vo väčšine krajín, 1mg/kg, čo je v súlade s klinickými údajmi a s odporúčaniami pre usmernenia pre liečbu.

Indikácie nestabilná angína a NSTEMI

Medzi krajinami nie je žiadny rozdiel, pokiaľ ide o dávkovací režim enoxaparínu (1 mg/kg každých 12 hodín formou podkožnej injekcie) v týchto indikáciách. Výbor CHMP však usúdil, že odporúčaná dávka kyseliny acetylsalicylovej (ASA) v súhrne charakteristických vlastností lieku má byť 75 mg až 325 mg, aby bola v súlade s klinickými údajmi a klinickou praxou.

Liečba akútneho STEMI

Pokiaľ ide o načasovanie podávania enoxaparínu v tejto indikácii, existovali určité nezhody, ktoré sa v rámci tohto postupu zosúladiť. Výbor CHMP poznamenal, že v súčasnom usmernení ESC sa

ASA odporúča pre všetkých pacientov bez kontraindikácií v počiatočnej perorálnej dávke 150–300 mg (u pacientov, ktorí predtým neužívali aspirín) a udržiavacej dávke 75–100 mg/deň dlhodobo, bez ohľadu na liečebnú stratégiu. Pokiaľ ide o STEMI, má byť uvedená vyššia dávka na prvý deň, ktorá sa použila v štúdií ExTRACT-TIMI 25.

Iné populácie

Vzhľadom na odlišné informácie v členských štátoch sa aktualizovali aj ďalšie časti vrátane pediatrickej populácie, starších pacientov, pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek, v súlade so schválenými indikáciami a na základe dostupných údajov v týchto populáciách. Pridali sa ďalšie časti obsahujúce informácie o prechode medzi enoxaparínom sodným a perorálnymi antikoagulantmi, ako aj odporúčania pre podávanie pri spinálnej/epidurálnej anestézii alebo pri lumbálnej punkcii.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Táto časť sa harmonizovala tak, aby jednotne odzrkadľovala nasledujúce kontraindikácie, z ktorých neboli všetky uvedené v celej EÚ, alebo boli použité odlišné terminológie:

- Precitlivenosť na enoxaparín sodný, heparín alebo jeho deriváty vrátane iných heparínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok;
- gastrointestinálny vred, prítomnosť malígnej neoplazmy s vysokým rizikom krvácania, nedávna operácia mozgu, miechy alebo očí, známe ezofágové varixy alebo podozrenie na ne, arteriovenózne malformácie, cievne aneurizmy alebo závažné intraspínálne či intracerebrálne cievne abnormality;
- Trombocytopénia indukovaná heparínom (HIT) sprostredkovaná imunitným systémom v anamnéze za posledných 100 dní, alebo v prítomnosti cirkulujúcich protilátok (pozri tiež časť 4.4);
- spinálna alebo epidurálna anestézia, alebo lokoregionálna anestézia, keď sa enoxaparín sodný použil na liečbu za predchádzajúcich 24 hodín (s odkazom na časť 4.4);
- použitie injekčných liekoviek s viacerými dávkami obsahujúcich benzylalkohol u novorodencov alebo predčasne narodených novorodencov vzhľadom na riziko syndrómu lapania po dychu v tejto populácii.

Niektoré členské štáty mali kontraindikáciu pre závažnú poruchu funkcie obličiek (klírens < 30 ml/min.) v terapeutických indikáciách, ktorá sa v rámci tohto postúpenia veci odstránila na základe dostupných údajov podporujúcich použitie v tejto populácii. Kontraindikácia na použitie u pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu (klírens kreatinínu <15 ml/min.), ktorá existovala v minulosti, sa tiež odstránila pre nedostatočné údaje o bezpečnosti v tejto populácii odôvodňujúce kontraindikáciu, ale použitie v tejto populácii sa neodporúča, ako sa uvádza ďalej.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V tejto časti sa uskutočnili zmeny, pričom sa pridalo riziko akútnej infekčnej endokarditídy. Schválilo sa konzistentné znenie týkajúce sa sledovania počtu trombocytov, ktoré zohľadňuje súčasnú medzinárodnú usmernenia, aby sa predišlo zbytočnému sledovaniu u pacientov s nízkym rizikom HIT. Uskutočnili sa ďalšie zmeny na doplnenie informácií, ktoré sa už nachádzali v iných častiach informácií o lieku:

- zníženie dávkovania u pacientov starších ako 75 rokov, liečených enoxaparínom na infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST (STEMI);
- zvýšenie rizika poruchy funkcie pečene;
- starostlivé biologické sledovanie na základe merania aktivity anti-Xa u pacientov s poruchou funkcie obličiek;
- použitie enoxaparínu sa neodporúča u pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu vzhľadom na nedostatočné údaje v tejto populácii, okrem prevencie tvorby trombu u dialyzovaných pacientov;
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-30 ml/min.), keďže vystavenie enoxaparínu sodnému je výrazne zvýšené, sa odporúča úprava dávkovania pre terapeutický a profylaktický dávkovací rozsah;
- zvýšené potenciálne krvácanie;
- má sa používať mimoriadne obozretne u pacientov s trombocytopéniou indukovanou heparínom v anamnéze (>100 dní) bez cirkulujúcich protilátok;
- nepoužívať na spinálnu/epidurálnu anestéziu alebo lumbálnu punkciu počas liečby enoxaparínom;
- prerušiť liečbu v prípade kožnej nekrózy alebo kožnej vaskulitídy.

Pridalo sa tiež znenie na podporu sledovateľnosti biologických liekov. Pridali sa ďalšie časti, napríklad „hyperkaliémia“, keďže členské štáty nemali jednotné znenie týchto častí.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Časti 4.5 až 6 sa harmonizovali na základe príslušných dostupných informácií, alebo sa zmenili podľa najnovšieho QRD templátu. Tieto zmeny boli väčšinou technickej povahy, a preto sa tu podrobne nerozoberajú.

Označenie obalu

Zmeny vykonané v súhrne charakteristických vlastností lieku sa podľa potreby príslušne odzrkadlili aj v označení obalu, väčšina častí sa však ponechala na doplnenie na vnútroštátnej úrovni.

Písomná informácia pre používateľa

Písomná informácia pre používateľa sa harmonizovala s ohľadom na všetky zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré sú relevantné pre písomnú informáciu pre používateľa.

Priama komunikácia s poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti (DHPC)

Vzhľadom na riziko chýb medikácie a objasnenie, pokiaľ ide o indikácie a kontraindikácie, výbor CHMP schválil použitie nasledujúcich kľúčových správ v priamej komunikácii so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) pre praktických lekárov, ortopédov, internistov, kardiológov, hematológov, chirurgov, lekárnikov, zdravotné sestry (alebo iných podľa vnútroštátneho systému zdravotnej starostlivosti):

- Sila enoxaparínu bude teraz vyjadrená v medzinárodných jednotkách (IU) aktivity anti-Xa, aj v miligramoch (mg): Jeden mg enoxaparínu sodného zodpovedá 100 IU aktivity anti-Xa.

Napríklad v prípade naplnených injekčných striekačiek obsahujúcich 0,4 ml bude sila vyjadrená ako:

<Miestny obchodný názov> 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injekčný roztok.

- Dávkovanie pri liečbe trombózy hlbokých žíl (DVT) a pľúcnej embólie (PE) sa objasnilo takto:

Enoxaparín sodný sa môže podávať podkožne:

- o buď ako injekcia 150 IU/kg (1,5 mg/kg) jedenkrát denne: používa sa pacientov bez komplikácií s nízkym rizikom opätovného výskytu VTE,
- o alebo ako injekcie 100 IU/kg (1 mg/kg) dvakrát denne: používajú sa u všetkých ostatných pacientov, napríklad u pacientov s obezitou, so symptomatickou PE, s rakovinou, rekurentnou VTE alebo proximálnou (vena iliaca) trombózou.

Liečebný režim má zvoliť lekár na základe individuálneho posúdenia vrátane vyhodnotenia tromboembolického rizika a rizika krvácania.

- Kontraindikácia u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min.), ktorá existovala v niektorých členských štátoch EÚ, sa z informácií o lieku odstránila, ale použitie u pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu (klírens kreatinínu <15 ml/min.) sa neodporúča s výnimkou prevencie tvorby zrazenín u pacientov na dialýze.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- účelom postúpenia veci bola harmonizácia informácií o lieku,
- informácie o lieku navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie na trh sa vyhodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie rozdiely zistené v oznámení o lieku Lovenox a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach informácií o lieku,
- výbor preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku,
- výbor súhlasil s harmonizovanými informáciami o lieku pre liek Lovenox a súvisiace názvy,

výbor CHMP odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh a informácie o lieku sú uvedené v prílohe III pre liek Lovenox a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že vyváženosť rizika a prínosu lieku Lovenox a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a podmienky na vydanie povolenia na uvedenie na trh.