

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Enoxaparinatrium är ett heparin med låg molekylvikt som främst marknadsförs under produktnamnen Lovenox och associerade namn. Detta blodförtunnande läkemedel används vid behandling och profylax av tromboemboliska störningar. Det ges som subkutan eller intravenös injektion. Lovenox och associerade namn är godkänt i alla EU:s medlemsstater samt i Island och Norge.

Till enoxaparinns främsta farmakologiska egenskaper hör anti-faktor-Xa- och anti-faktor-IIa- (antitrombin-) aktivitet, vilka är beroende av dess bindningsaffinitet för antitrombin. Lovenox och associerade namn, injektionsvätska, lösning, är för närvarande godkänt i över 140 länder runt om i världen inräknat alla EU:s medlemsstater samt Norge och Island. Det första godkännandet för försäljning i EU beviljades i Frankrike den 3 april 1987.

Produkten är för närvarande registrerad i EU under koncentrationer på 100 mg/mL (motsvarande 10 000 IU anti-Xa/mL) i förfyllda sprutor, flerdosflaskor, ampuller, samt 150 mg/mL (motsvarande 15 000 IU anti-Xa/mL) i förfyllda sprutor. Injektionsflaskor på 100 mg/10 mL och en penna på 10 x 40 mg (motsvarande 10 x 4 000 IU anti-Xa) är också godkända.

På grund av medlemsstaternas varierande nationella beslut om godkännandet av den ovanstående produkten och dess associerade namn underrättade Frankrike CHMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten om en hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för ovanstående produkt, för att åtgärda skillnaderna mellan de nationellt godkända produktinformationerna och på så vis harmonisera de olika produktinformationerna inom EU.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Produktinformationen indelades på följande vis enligt de indikationer som de enskilda produkterna är godkända för:

- Produktresumén och bipacksedeln för injektionsflaskor, ampuller och förfyllda sprutor täcker samtliga godkända indikationer.
- Förpackningen 10 000 IU (100 mg)/10 mL injektionsvätska, lösning används endast för extrakorporeal dialys, och därför tas bara denna indikation upp i avsnitt 4.1.
- Pennförpackningen (10 x 4 000 IU (10x 40 mg)) innehåller alla godkända indikationer förutom användning vid extrakorporeal dialys.

Avsnitt 1 – Läkemedlets namn och Avsnitt 2 – Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Produktens styrka uttrycks på olika sätt i de olika medlemsstaterna, antingen i mg eller i aktivitet IU anti-faktor-Xa.

Ett uttryck och en dosering i mg överensstämmer å ena sidan med godkännandena i de flesta medlemsstater i EU och gör det både möjligt att identifiera och skilja mellan olika förpackningar, och underlättar samtidigt förskrivning, dosering, utdelning och administrering. Å andra sidan uttrycks andra hepariner med låg molekylvikt (LMWH) främst i IU av aktivitet anti-Xa och inte i mg i de flesta medlemsstater i EU, vilket överensstämmer med den Europeiska farmakopén (version 8.1, 2014), som uttrycker styrkan av hepariner, inräknat LMWH, i IU av aktivitet anti-Xa. Eftersom harmonisering av uttrycket av styrka till ett av alternativen skulle ha lett till förändringar av den fastställda praxisen i flera länder, och eftersom detta kan öka risken för medicineringsfel med ökad risk för trombos eller större blödning som följd, har ordalydelsen ändrats för att uttrycka styrkan i båda enheterna (i IU anti-Xa/mL och dess motsvarighet i mg/mL) på ytterkartongen och innerförpackningen (sprutan) samt i avsnitt 1, 2 och 4.2.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Avsnittet harmoniserades för att åtgärda variationer i den exakta ordalydelsen vid profylaktiska och terapeutiska indikationer. Vidare var inte indikationerna desamma beroende på produktens styrka, vilket åtgärdades som del av hänskjutningen.

Profylax av venös tromboembolism (VTE) hos kirurgipatienter

För profylax av venös tromboembolism (VTE) hos kirurgipatienter fann CHMP att det skulle vara relevant att märka indikationen på patientnivån av trombotisk risk i linje med riktlinjerna från American College of Clinical Pharmacy (ACCP). Den harmoniserade indikationen anger därför profylax av venös tromboembolisk sjukdom hos kirurgipatienter med måttlig och hög risk, särskilt de som genomgår ortopedisk eller allmän kirurgi, inräknat cancerkirurgi.

Profylax av VTE hos medicinska patienter

Den använda terminologin för indikationen profylax av venös tromboembolism hos medicinska patienter varierade mellan medlemsstaterna. Också för denna indikation hänvisade CHMP till de befintliga ACCP-riktlinjerna, och föredrog även en ordalydelse som var mer i linje med de nuvarande rekommendationerna för trombosprofylax för akut sjuka medicinska patienter i litteraturen. Indikationen i denna population har därför formulerats så att den nu täcker sjukdom hos medicinska patienter med akut sjukdom (såsom akut hjärtsvikt, andningsinsufficiens, allvarliga infektioner eller reumatiska sjukdomar) och sänkt mobilitet vid ökad risk för venös tromboembolism.

Behandling av djup venös tromboembolism

För behandlingen av djup venös tromboembolism varierade den exakta ordalydelsen mellan medlemsstaterna, och CHMP ansåg att indikationen bör harmoniseras till att inkludera behandling av djup venös tromboembolism (DVT) och lungembolism (PE) med undantag av PE som troligtvis kräver trombolytisk behandling eller kirurgi. Den harmoniserade indikationen bygger på riktlinjer för behandling (European Society of Cardiology [ESC] och ACCP), samt kliniska studiedata och litteraturdata som lades fram av innehavaren av godkännande för försäljning.

Behandling av instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt (NSTEMI)

Behandlingen av instabil angina och NSTEMI var inte godkänd i alla medlemsstater innan denna hänskjutning slutfördes.

Vad gäller denna indikation noterade CHMP konsensusdokumentet från den gemensamma ESC/American College of Cardiology Committee för omdefinieringen av hjärtinfarkt, vilket ledde till att definitionen av akuta koronara syndrom (ACS) reviderades till instabil angina och NSTEMI. CHMP beslutade att använda denna definition i märkningen av enoxaparin, och indikationen harmoniserades till att innefatta behandling av instabil angina och NSTEMI administrerat samtidigt med oral acetylsalicylsyra.

Behandling av akut ST-höjningsinfarkt (STEMI)

För behandlingen av akut ST-höjningsinfarkt noterade CHMP att huvudstudien (ExTRACT-TIMI 25) utfördes på STEMI-patienter som uppfyllde följande kriterier:

- Medicinskt behandlade patienter (som inte genomgår primärt invasivt förfarande såsom perkutan koronarintervention (PCI) eller koronar bypassoperation (CABG).

Patienter hos vilka PCI kunde genomföras när som helst för misslyckad fibrinolys eller akut vid återkommande ischemi/infarkt, men måste senareläggas i andra situationer i minst 48 timmar.

CHMP antog en ordalydelse som överensstämmer med de kliniska uppgifterna och behandlingsriktlinjerna (grad IIbB i ESC:s riktlinjer 2012, American Heart Association (AHA) riktlinje 2011).

Förebyggande av extrakorporeal blodproppsbildning under hemodialys

Vad gäller förebyggande av extrakorporeal blodproppsbildning under hemodialys hade nästan alla medlemsstater denna indikation i sin produktinformation. Undantaget var Nederländerna som fann att uppgifterna med doseringsprogrammet som föreslogs vid tiden för det första godkännandet för försäljning var otillräckliga. Det finns dock inga andra viktiga skillnader för hemodialysindikationen i de nationella produktresuméer som godkänts i EU:s medlemsstater. CHMP ansåg att indikationen bör kvarstå i linje med den vanligaste accepterade ordalydelsen i länderna.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

I allmänhet anpassades underavsnitten om dosering och administreringssätt till de harmoniserade indikationerna för enoxaparin.

Profylax av venös tromboembolisk sjukdom

För denna indikation hos kirurgipatienter med måttlig och hög risk fann CHMP att produktresumén bör återge att det är möjligt att uppskatta enskild tromboembolisk risk för patienter med hjälp av en validerad riskstratifieringsmodell. Doseringen vid profylax av venös tromboembolism hos medicinska patienter harmoniserades till att anpassas till ACCP:s riktlinjer.

Behandling av DVT och lungembolism (PE)

För behandling av DVT och PE fann CHMP, efter att ha granskat de tillhandahållna uppgifterna och tillgängliga behandlingsriktlinjerna, att den harmoniserade ordalydelsen bör innefatta en injektion en gång per dag på 150 IU/kg (1,5 mg/kg) eller två dagliga injektioner på 100 IU/kg (1 mg/kg) hos DVT- och PE-patienter. CHMP fann även att läkaren bör välja behandlingskur baserat på enskild bedömning, inräknat utvärdering av den tromboemboliska risken och risken för blödning.

Förebyggande av blodproppsbildning under hemodialys

Vad gäller doseringen för denna indikation angav de flesta länder en dos av enoxaparin på 1 mg/kg medan ett fåtal länder angav en lägre dos för denna indikation. De doser som studerats i de kliniska studierna varierar mellan 0,5 mg/kg och 1,25 mg/kg. Produktresumén anpassades till att ange den accepterade rekommenderade dosen i de flesta länder på 1 mg/kg, vilket är i linje med de kliniska uppgifterna och med rekommendationerna från behandlingsriktlinjerna.

Instabil angina och NSTEMI-indikationer

Ingen skillnad finns mellan länderna vad gäller enoxaparins doseringsschema (1 mg/kg var 12:e timme genom subkutan injektion) vid dessa indikationer. CHMP fann dock att rekommendationen av acetylsalicylsyra (ASA) vid en dos från 75 mg till 325 mg i produktresumén är i linje med kliniska uppgifter och klinisk praxis.

Behandling av akut STEMI

Viss oenighet fanns vad gäller tiden för administrering av enoxaparin vid denna indikation, vilken anpassades som del av förfarandet. CHMP noterade att ASA rekommenderas i den aktuella ESC-riktlinjen till alla patienter utan kontraindikationer vid en första oral laddningsdos på 150–300 mg (till aspirin-naiva patienter) och en underhållsdos på 75–100 mg/dag på lång sikt oberoende av behandlingsstrategin. För STEMI bör nämnas den högre dosen under den första dag som används i studien ExTRACT-TIMI 25.

Andra populationer

Till följd av avvikande information mellan medlemsstaterna uppdaterades även andra underavsnitt, däribland pediatrik population, äldre, nedsatt lever- och njurfunktion, i enlighet med de avtalade indikationerna och baserat på tillgängliga uppgifter från dessa populationer. Ytterligare underavsnitt lades till för att ge information om byte mellan enoxaparinnatrium och orala blodförtunnande läkemedel liksom rekommendationer för administrering vid spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Detta avsnitt harmoniserades för att enhetligt återge följande kontraindikationer, där inte alla ingick inom hela EU, eller där olika terminologier användes:

- Överkänslighet mot enoxaparinnatrium, heparin eller dess derivat, däribland andra hepariner med låg molekylvikt (LMWH) eller mot något hjälpämne.
- Ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög risk för blödning, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskuläraneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.
- Tidigare immunmedierad heparininducerad trombocytopeni (HIT) inom de senaste 100 dagarna eller vid förekomst av cirkulerande antikroppar (se även avsnitt 4.4).
- Spinal- eller epiduralanestesi eller loco-regional anestesi när enoxaparinnatrium används vid behandling under de föregående 24 timmarna (med en hänvisning till avsnitt 4.4).
- Användning av flera dosflaskor innehållande bensylalkohol till nyfödda eller prematura nyfödda på grund av risken för kippandningssyndrom i denna population.

Vissa medlemsstater hade en kontraindikation för gravt nedsatt njurfunktion (clearance < 30 mL/min) i behandlingsindikationerna, vilken har tagits bort som del av hänskjutningen baserat på tillgängliga uppgifter till stöd för användningen i denna population. En tidigare kontraindikation för användning till patienter med terminal njursvikt (kreatininclearance <15 mL/min) togs även bort på grund av bristen på säkerhetsuppgifter i denna population som motiverar en kontraindikation. Emellertid rekommenderas inte användning i denna population, såsom beskrivs nedan.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Detta avsnitt har reviderats för att lägga till risken för akut infektiös endokardit. En konsekvent ordalydelse har godkänts vad gäller övervakningen av antalet trombocyter där hänsyn tagits till aktuella internationella riktlinjer, för att undvika onödig övervakning av patienter med låg risk för HIT. Andra ändringar gjordes för att komplettera den information som redan finns i andra delar av produktinformationen:

- Sänkt dosering hos patienter över 75 års ålder som behandlas med enoxaparin för ST-höjningsinfarkt (STEMI).
- Ökad risk för nedsatt leverfunktion.
- Noggrann biologisk övervakning genom mätning av anti-Xa-aktivitet hos patienter med nedsatt njurfunktion.
- Användning av enoxaparin rekommenderas inte för patienter med terminal njursvikt på grund av bristen på data i denna population utöver förebyggande av blodproppsbildning hos dialyspatienter.

- Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 mL/min). Eftersom exponeringen för enoxaparinnatrium är avsevärt förhöjd rekommenderas en justerad dosering för terapeutiska och profylaktiska doseringsintervall.
- Ökad potentiell blödning.
- Ska användas med extrem försiktighet till patienter med tidigare (>100 dagar) heparininducerad trombocytopeni utan cirkulerande antikroppar.
- Får inte användas vid spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunktion under behandling med enoxaparin.
- Avbryt behandlingen om hudnekros och kutan vaskulit inträffar.

Slutligen tillades en formulering för att främja spårbarheten av biologiska läkemedel. Andra avsnitt såsom "hyperkalemi" togs med eftersom de inte var enhetligt formulerade mellan medlemsstaterna.

Övriga avsnitt av produktresumén

Avsnitten 4.5 till 6 har harmoniserats baserat på relevant tillgänglig information, eller har ändrats för att följa gällande QRD-mall. Dessa ändringar var främst av teknisk art och diskuteras därför inte närmare här.

Märkning

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs i relevanta fall genomgående i märkningen, men vissa avsnitt lämnades orörda för nationell anpassning.

Bipacksedel

Bipacksedeln har harmoniserats i enlighet med alla revideringar av produktresumén som är relevanta för bipacksedeln.

Direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev)

Med beaktande av risken för medicineringsfel och förtydligandet gällande indikationer och kontraindikationer beslutade CHMP att följande huvudbudskap ska användas i ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) till allmänläkare, ortopedier, internister, kardiologer, hematologer, kirurger, farmaceuter, sjuksköterskor (eller andra enligt det nationella hälsovårdssystemet):

- Styrkan av enoxaparin kommer nu att uttryckas i både internationella enheter (IU) av anti-Xa-aktivitet och i milligram (mg): Ett mg enoxaparinnatrium motsvarar 100 IU anti-Xa-aktivitet.

För exempelvis förfyllda sprutor på 0,4 ml kommer styrkan att visas som:

<Lokalt produktnamn> 4 000 IU (40 mg)/0,4 ml injektionsvätska, lösning.

- Doseringen i behandlingen av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (PE) har förtydligats som följer:

Enoxaparinnatrium kan administreras subkutant:

- o antingen som en injektion en gång per dag på 150 IU/kg (1,5 mg/kg): används hos okomplicerade patienter med låg risk för VTE-återkomst,

- o eller som två dagliga injektioner på 100 IU/kg (1 mg/kg): används till alla andra patienter såsom de med fetma, med symtomatisk PE, cancer, återkommande VTE eller proximal (vena iliaca) trombos.

Behandlingskuren bör väljas av läkaren baserat på enskild bedömning, inräknat utvärdering av den tromboemboliska risken och blödningsrisken.

- En kontraindikation i vissa medlemsstater i EU för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) togs bort från produktinformationen; användning till patienter med terminal njursvikt (kreatininclearance <15 ml/min) rekommenderas dock inte utöver vid förebyggande av blodproppsbildning hos dialyspatienter.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktinformationen.
- Den produktresumé som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.
- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de avvikelser som identifierats i anmälan för Lovenox och associerade namn, liksom de återstående avsnitten i produktresumén.
- Kommittén granskade samtliga data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen.
- Kommittén beslutade om en harmoniserad produktinformation för Lovenox och associerade namn.

CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktinformationen återfinns i bilaga III för Lovenox och associerade namn (se bilaga I).

CHMP drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Lovenox och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de överenskomna ändringarna och det överenskomna villkoret införs i produktinformationen.