

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЕНОКСАПАРИН-ЛЕКХІМ ((ENOXAPARIN-LEKXIM))

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

Лікарський засіб показаний для застосування дорослим:

- Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальнохірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань.

- Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії.

- Для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може потребуватися проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання.

- Для тривалого лікування ТГВ і ТЕЛА і попередження їх рецидиву у пацієнтів з активним раком.

- Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу.

- При гострому коронарному синдромі:

- для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти;

- для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), зокрема у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше через шкірне коронарне втручання (ЧКВ).

Венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТУ) – термін, який об'єднує три гострі патології судин, для яких характерне утворення тромбів. До цих станів відносяться гострий тромбофлебіт або варикотромбофлебіт (ТФ або ВТФ), тромбоз глибоких вен або гострий венозний тромбоз (ГВТ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Ці захворювання, які вражають венозну систему і є дуже небезпечними, відрізняються великою різноманітністю проявів і важким злоякісним перебігом. Соціальна та економічна значимість цих захворювань обумовлена фатальними ускладненнями, розвитком після перенесеного тромбозу тяжкої хронічної посттромботичної хвороби, частою інвалідизацією хворих, а також високою смертністю, в т. ч. лікарняною. Тромботичне ураження венозного русла нижніх кінцівок, насамперед глибоких вен, є гострим станом, що розвивається в результаті комплексної дії багатьох факторів. У загальній популяції щороку фіксують 50-70 нових випадків захворювання на 100 тис. населення. У похилому і старечому віці частота тромбозу глибоких вен збільшується в кілька разів (200 випадків на 100 тис. нас./рік). Легеневу емболію реєструють щорічно з частотою 35-40 випадків на 100 тис. чоловік.

Гострий коронарний синдром (ГКС) – це гостре порушення коронарного кровообігу. Він об'єднує такі клінічні стани, як нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда. Єдиним патофізіологічним механізмом цих станів є розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозія. У місці розриву атеросклеротичної бляшки розвивається тромбоз. Отже, найчастішою причиною ГКС буває тромбоз коронарних судин унаслідок дестабілізації атеросклеротичної бляшки. В цій патології суттєве значення також має коронарний спазм.

VI.2.2 Резюме результатів лікування.

Клінічні дослідження для оцінки ефективності і безпеки застосування ЛЗ ЕНОКСАПАРИН-ЛЕКХІМ, розчин для ін'єкцій, по 0,2 мл (2000 анти-Ха МО) або по 0,4 мл (4000 анти-Ха МО), або по 0,6 мл (6000 анти-Ха МО) у попередньо наповнені шприци, по 2

шприци в блістері, по 1 або по 5 блістерів у пачці; по 0,8 мл (8000 анти-Ха МО), або по 1 мл (10000 анти-Ха МО) у попередньо наповнені шприци, по 2 шприци в блістері, по 1 блістеру в пачці не проводилися. Дані доступної медичної літератури вважаються достатніми для проведення оцінки безпеки ЛЗ ЕНОКСАПАРИН-ЛЕКХІМ, розчин для ін'єкцій в рамках запропонованих терапевтичних показань.

▪ Відомо, що у подвійно сліпому дослідженні тривалої профілактики після оперативного втручання з приводу протезування кульшового суглоба 179 пацієнтів без будь-яких венозних тромбоемболічних ускладнень, які початково отримували під час стаціонарного лікування еноксапарин натрію у дозі 4000 МО (40 мг) підшкірно (п/ш), були рандомізовані для отримання після виписки зі стаціонару або еноксапарин натрію у дозі 4000 МО (40 мг) (n = 90) один раз на добу п/ш, або плацебо (n = 89) протягом 3 тижнів. Частота виникнення тромбозу глибоких вен (ТГВ) на фоні тривалої профілактики була статистично значущо нижчою в групі застосування еноксапарину натрію у порівнянні з такою у групі плацебо; при цьому не було зареєстровано жодного випадку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Випадків виникнення великих кровотеч не спостерігалось.

▪ Наявні дані, що у подвійно сліпому багатоцентровому дослідженні порівнювалися за безпекою та ефективністю 4-тижневий і 1-тижневий режими профілактичного застосування еноксапарину натрію 332 пацієнтам, яким виконували планові оперативні втручання з приводу онкологічних захворювань органів черевної порожнини або таза. Пацієнти отримували еноксапарин натрію (4000 МО (40 мг) п/ш) щодня протягом 6–10 днів, після чого були рандомізовані для отримання або еноксапарину натрію, або плацебо протягом ще 21 доби. У проміжку між 25-м і 31-м днями або раніше, якщо виникали симптоми венозної тромбоемболії, виконувалася двобічна венографія. Спостереження за пацієнтами здійснювалося протягом 3 місяців. Профілактичне застосування еноксапарину натрію протягом 4 тижнів після оперативних втручань з приводу онкологічних захворювань органів черевної порожнини або таза статистично значущо знижувало частоту підтверджених результатами венографії тромбозів у порівнянні із профілактичним застосуванням еноксапарину натрію протягом 1 тижня. Частота ВТЕ в кінці подвійно сліпої фази становила 12,0 % (n = 20) в групі плацебо і 4,8 % (n = 8) в групі еноксапарину натрію; p = 0,02. Ця різниця зберігалася протягом 3 місяців [13,8 % vs. 5,5% (n = 23 vs. 9), p = 0,01]. Не було виявлено ніяких відмінностей між групами за частотою кровотеч або інших ускладнень протягом подвійно сліпого періоду та періоду подальшого спостереження.

▪ Відомо, що у масштабному багатоцентровому дослідженні 3171 пацієнт, включений під час гострої фази нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q, був рандомізований для отримання у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (100–325 мг один раз на добу) або еноксапарину натрію у дозі 100 МО/кг (1 мг/кг) кожні 12 годин, або нефракціонованого гепарину (НФГ) в/в з коригуванням дози залежно від рівня АЧТЧ. Пацієнти отримували стаціонарне лікування протягом мінімум 2 днів та максимум 8 днів до клінічної стабілізації, проведення процедур реваскуляризації або виписки зі стаціонару. За пацієнтами здійснювали спостереження до 30 днів. У порівнянні з гепарином еноксапарин натрію статистично значущо знижував сукупну частоту виникнення стенокардії, інфаркту міокарда та смерті з 19,8 до 16,6 % (відносне зниження ризику становило 16,2 %) на 14-й день. Це зниження сукупної частоти утримувалося і через 30 днів (з 23,3 до 19,8 %; відносне зниження ризику становило 15 %). Не спостерігалось статистично значущих відмінностей за частотою розвитку великих кровотеч, хоча крововиливи у місці п/ш ін'єкції виникали частіше.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування.

Обмежено інформацію щодо застосування еноксапарину натрію у таких групах пацієнтів:

- Пацієнти з порушенням функції печінки.
- Вагітні та жінки, що годують груддю.
- Діти та підлітки.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки.
ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Обширні крововиливи	У клінічних дослідженнях побічною реакцією, про яку найбільш часто повідомлялося, були кровотечі. Кровотеча – серйозна побічна реакція, що може призвести до тяжких наслідків.	Існують. Як і інші антикоагулянти, еноксапарин слід застосовувати з особливою обережністю у пацієнтів з підвищеним ризиком кровотеч (наприклад, бактеріальний ендокардит; вроджені або набуті порушення згортання крові; активні виразки та ангіодиспластичні захворювання ШКТ; геморагічний інсульт; нещодавні операції на головному мозку; супутня терапія інгібіторами тромбоцитів). <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Гепарин-індукована тромбоцитопенія	Гепарин-індукована тромбоцитопенія є потенційно руйнівною імуніопосередкованою побічною реакцією на лікарські препарати, спричинена появою антитіл, які активують тромбоцити у присутності гепарину. Незважаючи на тромбоцитопенію, кровотечі виникають рідко; швидше, гепарин-індукована тромбоцитопенія тісно пов'язана з тромбоемболічними ускладненнями, що зачіпають як артеріальну, так і венозну системи.	Існують. Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі гепарин-індукована тромбоцитопенія. У разі виникнення будь-яких непередбачених реакцій негайно зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ.

Ризик	Що відомо
Медичні помилки	Усі пацієнти, які отримують лікування гепарином, потенційно перебувають у групі ризику. Більшість (47,6%) помилок при застосуванні гепарину виникає при введенні препарату. <u>Інші рутинні заходи по мінімізації ризиків</u> Необхідно приділяти особливу увагу інструкціям для медичного застосування, специфічним для кожного лікарського засобу, та дотримуватися їх. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

ВІДСУТНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ.

Ризик	Що відомо
Застосування у пацієнтів із печінковою недостатністю	Еноксапарин натрію слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки через підвищення ризику кровотеч. Коригування дози за результатами моніторингу рівнів анти-Ха активності є ненадійним для пацієнтів з цирозом печінки і не рекомендується. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Застосування у	У людей відсутні докази того, що еноксапарин проникає через

вагітних і жінок, що годують груддю	плацентарний бар'єр під час другого та третього триместрів вагітності. Інформація стосовно першого триместру наразі відсутня. Невідомо, чи екскретується еноксапарин у грудне молоко у людини. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Застосування у дітей та підлітків	Безпека та ефективність застосування еноксапарину натрію педіатричним пацієнтам наразі не встановлені. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми з безпеки.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕНОКСАПАРИН-ЛЕКХІМ, розчин для ін'єкцій, по 0,2 мл (2000 анти-Ха МО) або по 0,4 мл (4000 анти-Ха МО), або по 0,6 мл (6000 анти-Ха МО) у попередньо наповнені шприци, по 2 шприци в блістері, по 1 або по 5 блістерів у пачці; по 0,8 мл (8000 анти-Ха МО), або по 1 мл (10000 анти-Ха МО) у попередньо наповнені шприци, по 2 шприци в блістері, по 1 блістеру в пачці надає лікарям, фармацевтам і іншим фахівцям сфери охорони здоров'я детальну інформацію про спосіб застосування даного препарату, ризики і рекомендації по їх мінімізації.

Для даного препарату не рекомендовані будь-які додаткові заходи з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді).

Для даного лікарського засобу не планується проведення досліджень в післяреєстраційний період.

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ.

Даний розділ не передбачений в поточній версії ПУР.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.

Жодне з вищезгаданих досліджень не є умовою реєстраційного свідоцтва.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до Плану управління ризиками.

Дата затвердження	Версія	Проблема безпеки/Причина змін	Коментар
28.03.2024	0.1	Вперше розроблений ПУР, Реєстрація ЛЗ. Ризики встановлено у відповідності до RMP оригінального лікарського CLEXANE (додаток 12). <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> - Обширні крововиливи. - Гепарин-індукована тромбоцитопенія. <i>Важливі потенційні ризики:</i> - Медичні помилки. <i>Відсутність інформації:</i> - Застосування у пацієнтів із печінковою недостатністю. - Застосування у вагітних і жінок, що годують груддю. - Застосування у дітей та підлітків.	Не затверджено.
02.05.2024	0.2	Відповідь на зауваження експерта. ПУР скориговано у відповідності до необхідної процедури подання.	Не затверджено.

29.05.2024	0.3	Відповідь на зауваження експерта. ПУР скориговано у відповідності до необхідної процедури подання.	Не затверджено.
02.12.2024	0.4	Відповідь на зауваження експерта. ПУР скориговано у зв'язку із внесенням суттєвих змін до ІМЗ ЛЗ. Зміна версії не потребувала зміни ризиків.	Не затверджено.