

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla enoksaparyny (Crusia)

Zarys sytuacji epidemiologicznej choroby

Wskazaniem do zastosowania enoksaparyny jest leczenie zakrzepów żylnych i zapobieganie ich powstawaniu, oraz zapobieganie tworzenia się skrzepów w rurkach aparatu do dializ (dla osób cierpiących na choroby nerek). Powstawanie zakrzepów krwi przyczynia się do znacznej umieralności oraz zachorowalności na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych do szpitali przyjmuje się co roku ponad 200 000 osób z zakrzepicą żylną (zakrzepami tworzącymi się w żyłach), która jest jedną z trzech przyczyn śmierci związanych z chorobami naczyń krwionośnych. Zakrzepy docierające do serca mogą powodować zawał serca. W krajach rozwiniętych wiele chorób serca, np. niestabilna dławica piersiowa (do serca dociera niewystarczająca ilość krwi) i zawał serca, stanowią najważniejszą przyczynę śmierci i zachorowalności związaną z układem krążenia. Dlatego też leczenie zakrzepów występujących w krwi lub zapobieganie ich powstawaniu ma duże znaczenie w kontrolowaniu wymienionych wyżej chorób.

Podsumowanie korzyści z leczenia

Enoksaparyna jest dostępna na rynku od ponad 20 lat i podawano ją różnym pacjentom. Korzyści kliniczne wynikające z jej stosowania zostały dowiedzione w szeregu prób klinicznych i są one ugruntowane, biorąc pod uwagę długoterminowe doświadczenie kliniczne.

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi

Wykazano skuteczność kliniczną enoksaparyny w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepy powstające w żyłach) u pacjentów chirurgicznych i chorych. Wykazano, że enoksaparyna znacznie zmniejsza występowanie zakrzepów krwi w żyłach w porównaniu z placebo (2% w porównaniu z 8%) i heparyną niefrakcjonowaną (10% w porównaniu z 18%) u pacjentów z ostrym udarem. Oprócz tego terapia enoksaparyną była skuteczna w zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi po umiarkowanej ogólnej operacji w porównaniu z placebo (12% w porównaniu z 5%) oraz w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną.

Leczenie zakrzepów krwi

W badaniu klinicznym obejmującym 67 pacjentów stwierdzono, że enoksaparyna wykazuje skuteczniejsze działanie niż heparyna niefrakcjonowana w zapobieganiu tworzenia się zakrzepów krwi u pacjentów hospitalizowanych z udokumentowaną zakrzepicą proksymalną żył (zakrzep krwi, który powstał wewnątrz żyły).

W innym badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 501 pacjentów ambulatoryjnych, porównano skuteczność podawania enoksaparyny w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną z nasilonym występowaniem zakrzepów żylnych leczonych w szpitalu standardową heparyną podawaną dożylnie lub enoksaparyną przyjmowaną głównie w domu. Pacjenci leczeni enoksaparyną byli natychmiast zwalniani ze szpitala, a w obu grupach wprowadzono warfarynę. Enoksaparyna odpowiadała standardowej terapii heparyną w zakresie zmniejszenia ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi podczas hemodializy

Badania dotyczące powstawania zakrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy (procedury filtrowania krwi stosowanej u pacjentów z chorobami nerek) wykazały, że pojedyncze podanie enoksaparyny w bolusie (szybkie podanie) jest bezpieczne i skuteczne w zakresie przewlekłej hemodializy. U pacjentów wymagających stałego leczenia hemodializą

stwierdzono, że enoksaparyna wydłuża średni okres użytkowania filtra w porównaniu ze standardową heparyną.

Wpływ enoksaparyny na płytki krwi jest mniej wyraźny niż w przypadku standardowej heparyny, co powoduje zmniejszoną liczbę działań niepożądanych charakterystycznych dla heparyny np. zmniejszenie liczby płytek krwi spowodowane przez heparynę.

Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące korzyści z leczenia dzieci i młodzieży.

Istnieje ograniczona liczba adekwatnych i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania enoksaparyny u kobiet w trakcie ciąży. W naukowej literaturze medycznej opublikowano wyniki kilku badań analizujących podawanie enoksaparyny w trakcie ciąży. W badaniu retrospektywnym oceniono dokumentację medyczną 604 kobiet stosujących enoksaparynę podczas ciąży. Z 624 badanych ciąż urodziło się 693 żywych dzieci. Wystąpiły 72 przypadki krwotoków (w tym 11 poważnych) u 63 kobiet. Odnotowano 14 przypadków wystąpienia krwotoku u noworodków. Liczba poważnych przypadków wad wrodzonych u żywo urodzonych dzieci (2,5%) była zbliżona do wartości typowych. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono fetotoksyczności lub teratogenności. U ciężarnych szczurów przenikanie ³⁵S-enoksaparyny przez łożysko matki do płodu jest minimalne. Nie ma dowodów na to, że enoksaparyna przenika przez barierę łożyskową w drugim trymestrze ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat pierwszego i trzeciego trymestru. Nie wiadomo, czy niezmienniona enoksaparyna jest wydalana z mlekiem matki. Absorpcja enoksaparyny drogą doustną jest mało prawdopodobna. Z badań klinicznych dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania enoksaparyny u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby.

Jednak fizjologia układu hemostatycznego jest blisko związana z funkcją wątroby, ponieważ komórki miąższu wątroby produkują większość czynników krzepnięcia i układów fibrynolitycznych. Ostre i przewlekłe choroby miąższowe wątroby i niewydolność wątroby wykazują liczne hemostatyczne nieprawidłowości układu krzepnięcia, układu fibrynolitycznego, płytek krwi i układu siateczkowo-śródbłonkowego. Te zmiany hemostatyczne dotyczą zarówno ścieżek pro- jak i antyhemostatycznych. W 9. Wytycznych ACCP pacjenci z niewydolnością wątroby zostali uznani za populację specjalną w związku z powikłaniami krwotocznymi wynikającymi ze stosowania leków przeciwzakrzepowych przy INR > 1,5.

W chwili obecnej nie są dostępne wystarczające dane dotyczące farmakokinetyki i skuteczności HDCz u pacjentów z marskością wątroby. W jednym badaniu wykazano po raz pierwszy, że pacjenci z marskością wątroby leczeni standardowymi dawkami enoksaparyny nie osiągają zalecanego poziomu aktywności anty-Xa w stosowaniu profilaktycznym i terapeutycznym. Poziom anty-Xa był ujemnie skorelowany z nasileniem chorób wątroby. W prospektywnym badaniu kohortowym badacze stwierdzili występowanie istotnie większej liczby komplikacji krwotocznych u pacjentów cierpiących na przewlekłe choroby wątroby (określane na podstawie podwyższonych wartości transaminazy) leczonych enoksaparyną (1 mg/kg dwa razy dziennie) w porównaniu z osobami, u których nie występowały choroby wątroby. W związku z tym monitorowanie anty-Xa może być użyteczne u pacjentów z marskością wątroby w celu zapewnienia wystarczającej antykoagulacji HDCz ze wskazań profilaktycznych i terapeutycznych. Niemniej jednak leczenie pacjentów z marskością wątroby wyższymi dawkami HDCz może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwotoków. Należy również pamiętać, że monitorowanie anty-Xa u pacjentów z marskością wątroby dostarcza jedynie ograniczonych informacji na temat rzeczywistej skuteczności HDCz oraz konieczności zwiększenia standardowych dawek HDCz w tej populacji.

U pacjentów otyłych występuje większe ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie określono w pełni bezpieczeństwa i skuteczności dawek profilaktycznych u pacjentów otyłych (BMI > 30 kg/m²), a także nie ma porozumienia co do dostosowania dawek.

Aktualnie stosowana metoda PCR wieprzowego jest metodą ilościową, która nie jest uznawana za zgodną z przepisami; materiał przeżuwaczy powinien zostać zidentyfikowany ilościowo w odniesieniu do ilości materiału wieprzowego obecnego w surowej heparynie. Wadą tej metody jest ryzyko przeniesienia czynników TSE. Zanieczyszczony materiał przeżuwaczy w surowej heparynie nie zostałby odpowiednio wykryty, tak więc nie można wykluczyć ryzyka infekcji czynnikami TSE. Sponsor zobowiązał się do opracowania, walidacji i ustanowienia nowej ilościowej metody PCR służącej do określania pochodzenia wieprzowego surowej heparyny.

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Krwawienie	Enoksaparyna ogranicza możliwość powstawania zakrzepów krwi. Wiąże się to z większym ryzykiem krwawienia podczas przyjmowania enoksaparyny. Wystąpienie krwawienia jest bardziej prawdopodobne w przypadku przedawkowania leku.	Wpływ enoksaparyny można w dużej mierze zneutralizować poprzez wolne dożylnie podanie protaminy. Ponadto, enoksaparynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których występuje podwyższone ryzyko krwawienia.
Zmniejszenie liczby płytek krwi spowodowane przez heparynę	Zmniejszenie liczby płytek krwi spowodowane przez stosowanie heparyny jest poważną komplikacją, która prowadzi zarówno do krwawienia, jak i komplikacji związanych z krzepnięciem krwi. Ponieważ wpływ enoksaparyny na płytki jest wyraźnie mniejszy niż w przypadku stosowania standardowej heparyny, występowanie tej reakcji zmniejsza się w przypadku stosowania enoksaparyny w porównaniu z standardową heparyną.	Enoksaparynę należy stosować z najwyższą ostrożnością u pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi z powodu stosowania heparyny. W przypadku wystąpienia zmniejszenia liczby płytek, terapię należy natychmiast przerwać.
Reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktoidalne i reakcje anafilaktyczne	Natychmiastowe ciężkie reakcje uczuleniowe są rzadko obserwowane w przypadku enoksaparyny. Dokładna przyczyna takich ciężkich reakcji nie jest znana. Zaobserwowano jednak reakcje krzyżowe	Należy zachować najwyższą ostrożność w przypadku stosowania Enoksaparyny u pacjentów ze stwierdzoną alergią na heparynę w wywiadzie. Jeśli lekarz i pacjent mają świadomość tego

	między heparyną niefrakcjonowaną a heparynami drobnocząsteczkowymi.	ryzyka, w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej, należy niezwłocznie podjąć odpowiednie działanie. .
Uszkodzenie wątroby	U pacjentów leczonych enoksaparyną zaobserwowano przejściowy wzrost wartości enzymów wątrobowych. W wielu przypadkach u pacjentów nie wystąpiły żadne objawy kliniczne. Wartości enzymów wątrobowych zazwyczaj wykazują poprawę lub powrót do normy w przeciągu 14 dni po przerwaniu leczenia. Zgłoszono pojedyncze przypadki komórkowego uszkodzenia wątroby i cholestazy uszkodzenia wątroby (choroby, w której żółć nie może przepływać z wątroby do dwunastnicy). Nie ustalono jednak jeszcze wyraźnego związku przyczynowego z enoksaparyną.	Enoksaparynę należy stosować przy zachowaniu najwyższej ostrożności u pacjentów z uszkodzeniem wątroby w wywiadzie. Terapię należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy uszkodzenia wątroby.
Wysoki poziom potasu we krwi	Enoksaparyna może wywoływać zmiany w poziomie potasu we krwi. Jest to bardziej prawdopodobne u osób cierpiących na choroby nerek lub cukrzycę.	Enoksaparyna powinna być stosowana przy zachowaniu ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub cukrzycą w wywiadzie oraz przyjmujących leki zwiększające poziom potasu.

Istotne potencjalne ryzyko	
Ryzyko	Dostępne informacje
Skrzepliny w zastawkach u pacjentów z wszczepionymi mechanicznymi zastawkami	U pacjentów z sztuczną zastawką serca leczenie preparatem Enoxaparin Rovi może nie być wystarczającym środkiem zapobiegającym powstawaniu skrzepów.
Osteoporoza: zwiększone prawdopodobieństwo złamań kości	W przypadku stosowania preparatu Enoxaparin Rovi przez dłuższy czas (powyżej 3 miesięcy) może on zwiększać ryzyko wystąpienia osteoporozy u pacjentów. Jest to stan zwiększający prawdopodobieństwo złamań kości.

Brakujące informacje	
Ryzyko	Dostępne informacje
Ograniczone informacje	W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono toksyczności

dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enoksaparyny u kobiet w ciąży	rozwojowej. Nie ma dowodów na to, że enoksaparyna przenika przez barierę łożyskową w drugim trymestrze ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat pierwszego i trzeciego trymestru. Nie wiadomo, czy niezmieniona enoksaparyna jest wydalana z mlekiem matki. Jednak absorpcja enoksaparyny drogą ustną jest mało prawdopodobna.
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enoksaparyny u pacjentów pediatrycznych	Ograniczone są informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enoksaparyny u pacjentów pediatrycznych
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enoksaparyny u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby	Badania kliniczne nie zawierają danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enoksaparyny u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby.
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enoksaparyny u pacjentów z nadwagą	Ograniczone są informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enoksaparyny u pacjentów z nadwagą
Ograniczone informacje dotyczące ilości DNA przeżuwaczy w surowej heparynie	Aktualnie stosowana metoda PCR wieprzowego jest metodą ilościową, która nie jest uznawana za zgodną z przepisami; materiał przeżuwaczy powinien zostać zidentyfikowany ilościowo w odniesieniu do ilości materiału wieprzowego obecnego w surowej heparynie.

Podsumowanie dodatkowych środków minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

W odniesieniu do tego leku nie istnieją dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie dotyczy.

Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.

Ostatnia aktualizacja niniejszego podsumowania została wykonana 8 lutego 2017 r.