

## **Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktów:**

### **Enoxaparin sodium, 40 mg/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań**

#### **VI.2 Wybrane aspekty Planu Zarządzania Ryzykiem przeznaczone do wiadomości publicznej**

##### **VI.2.1 Przegląd rozpowszechnienia choroby**

##### **Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej**

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa to grupa zaburzeń związanych z mechanizmem krzepnięcia krwi. Jest to istotna przyczyna zgonów u pacjentów cierpiących na nowotwory. Co więcej, operacja w obrębie jamy brzusznej z powodu nowotworu związana jest ze zwiększonym ryzykiem tego powikłania (Bergqvist 2002). Ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi w obrębie żył wśród pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym zależy od rodzaju operacji oraz indywidualnych czynników, które mogą to ryzyko zwiększać. W przypadku pacjentów poddawanych zabiegom w chirurgii ogólnej bez profilaktyki, częstości tworzenia zakrzepów krwi w żyłach głębokich oraz śmiertelnej zatorowości płucnej (stanu, gdy zakrzep krwi blokuje tętnicę), zostały oszacowane jako odpowiednio, 15-30 % oraz 0.2-0.9 % (Agnelli 2004).

##### **Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta**

Pacjenci unieruchomieni z powodu ostrych schorzeń są zagrożeni tworzeniem zakrzepów w żyłach, co skutkuje potrzebą profilaktyki u tych pacjentów (Dentali 2014). Ostre schorzenia, trauma oraz operacje są głównymi czynnikami ryzyka tworzenia żylnych zakrzepów krwi (Delluc 2012). Częstość nowo zdiagnozowanych zdarzeń związanych z zakrzepami krwi u pacjentów hospitalizowanych dłużej niż 2 dni została oszacowana jako 0.93 %. Większe ryzyko może być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak płeć żeńska, wiek, rak, otępienie, porażenie połowicze. Tworzenie zakrzepów krwi jest jedną z przyczyn zachorowalności i śmiertelności wśród krytycznie chorych pacjentów i w dalszym ciągu jest przyczyną niepełnosprawności wśród unieruchomionych pacjentów hospitalizowanych (Barba 2010, Gouya 2012).

##### **Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną**

Zakrzepica żył głębokich (stan, gdy zakrzep krwi tworzy się w żyłach głębokich) zwykle dotyczy żył nóg lub żył głębokich w obrębie miednicy. Najbardziej charakterystyczne objawy mogą obejmować obrzęk całej nogi, tkliwość oraz więcej niż 3 cm różnicy w obwodzie łydek. Kończyna może być spuchnięta, bolesna, czerwona oraz ciepła. Najbardziej powszechnymi czynnikami ryzyka są hospitalizacja oraz niedawno przeżyta operacja. Zatorowość płuca (stan, gdy zakrzep krwi blokuje tętnicę) pozostaje najbardziej powszechną przyczyną śmierci w szpitalach, której można zapobiegać (Saxena 2013). Nierozpoznana oraz nieleczone zakrzepice żył głębokich może prowadzić do długoterminowej zachorowalności na skutek przewlekłej niewydolności żylniej (zespół pozakrzepowy) oraz stanowić czynnik ryzyka nawracającego tworzenia się zakrzepów krwi w żyłach (Clagett 1998).

## **Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA)**

Zakrzepica naczyń wieńcowych odgrywa ważną rolę w powstawaniu zawału serca bez załamka Q oraz niestabilnej dławicy piersiowej (Becker 1996). Stany te są związane z niską śmiertelnością u pacjentów szpitalnych, którzy są odpowiednio leczeni. Jednak śmiertelność jest wysoka, gdy choroba nie jest leczona. Badania laboratoryjne oraz objawy są zwykle wystarczające do rozpoznania choroby. Jednakże często nie występują nieprawidłowe objawy (Wehrmacher 2006). Leczenie enoksaparyną zmniejsza o 20% występowanie ciężkich zdarzeń związanych z niedokrwieniem serca oraz zgonów w ciągu pierwszych kilku dni terapii (Antman 1999).

### **Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy**

Hemodializa może być związana z ryzykiem tworzenia się skrzepów. Najważniejszymi czynnikami, które mogą spowodować tworzenie skrzepów krwi są zmiany w ścianie naczyń krwionośnych, spowolnienie przepływu krwi, zmiany we krwi oraz rodzaj sztucznych błon. Skuteczność dializy może być zaburzona przez proces krzepnięcia. Biorąc pod uwagę te informacje, leczenie przeciwzakrzepowe przy hemodializie jest kluczowe do zapobiegania procesowi krzepnięcia (Hofbauer 1999). Powikłania związane z dostępem do krwioobiegu podczas hemodializy, w tym zdarzenia zakrzepowe są przyczyną 17 – 25% hospitalizacji wśród pacjentów poddawanych dializie. Co więcej, zwiększona tendencja do tworzenia zakrzepów może skutkować śmiertelnymi powikłaniami (Smits 2000).

#### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii**

Enoksaparyna jest szeroko stosowaną heparyną o niskiej masie cząsteczkowej, charakteryzującą się działaniem przeciwzakrzepowym. Stosowana jest w leczeniu oraz zapobieganiu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zapobieganiu krzepnięcia podczas krążenia pozaustrojowego. Jest także stosowana w celu leczenia pacjentów z niestabilną dławicą piersiową oraz zawałem serca (Martindale 2014: Enoxaparin Sodium).

Terapia enoksaparyną jest korzystna dla pacjentów, gdyż zapobiega powikłaniom związanym z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi poprzez zmniejszenie ryzyka zakrzepicy żył głębokich (Leclerc 1992). Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów poddawanych różnym zabiegom w chirurgii ogólnej jest bezpieczne i skuteczne (Haas 1993). Badania wykazują przewagę enoksaparyny nad heparyną niefrakcjonowaną i zalety stosowania terapii enoksaparyną (Antman 1999, Noble 1998). Co więcej, liczne badania kliniczne znalezione w naukowych bazach danych oceniające skuteczność enoksaparyny udowadniają skuteczność enoksaparyny, substancji czynnej w produkcie leczniczym Enoxaparin sodium, 40 mg/0,4 ml, roztwór do wstrzykiwań, w proponowanych wskazaniach.

#### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia**

Nie jest wiadome, czy istnieje różnica w bezpieczeństwie i skuteczności terapii wśród pacjentów cierpiących na zaburzenia czynności wątroby, gdyż ta grupa pacjentów jest zwykle wykluczana z badań klinicznych.

Dane kliniczne są również ograniczone w przypadku leczenia enoksaparyną w czasie ciąży. Jednak istnieją badania kliniczne popierające stosowanie enoksaparyny u kobiet w ciąży oraz naukowe wytyczne rekomendujące stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w tej populacji.

Dane z piśmiennictwa nie są zgodne co do dawkowania u pacjentów otyłych. Niektóre badania kliniczne sugerują, że dostosowanie dawkowania zgodnie z BMI (wskaźnik masy ciała) jest korzystne, podczas gdy wnioski z innych wskazują, że nie ma takiej potrzeby.

#### VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<b>Ważne zidentyfikowane ryzyka</b>		
Stosowanie leku poza warunkami dopuszczenia do obrotu, w tym w populacji dziecięcej	Ryzyko stosowania leku w celu leczenia i zapobiegania stanom, w których nie jest on wskazany jest możliwe, gdyż heparyny o niskiej masie cząsteczkowej (LMWH) są stosowane w wielu chorobach, w których nie ma innej możliwości leczenia. Istnieją wytyczne naukowe, które popierają takie stosowanie LMWH, w tym enoksaparyny. Dawkowanie leku nie zostało określone u dzieci, stąd jego stosowanie u dzieci nie jest zalecane. Jednak są sytuacje, w których takie stosowanie enoksaparyny może być potrzebne.	Tak, pacjenci powinni zostać ostrzeżeni o przeciwwskazaniach do stosowania leku. Lek nie powinien być stosowany u dzieci i kobiet w ciąży, gdy nie ma takiej konieczności.
Krwotoki (takie jak krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego), krwotok wewnętrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy	Powikłania związane z krwawieniami są najbardziej powszechnymi działaniami niepożądanymi enoksaparyny i mogą wystąpić w każdym miejscu. Czynniki, które zwiększają ryzyko krwawienia obejmują uszkodzenia tkanek które mogą krwawić, rozległe zabiegi lub jednocześnie stosowanie leków rozrzedzających krew. Co więcej, zwiększone ryzyko krwawienia może być również związane z zaburzeniami krwi, przebyłym wrzodem przewodu pokarmowego, niedawno przebyłym udarem związanym z niedokrwieniem, niewyrównanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym, uszkodzeniem siatkówki oka związanym z cukrzycą, niedawno przebytymi zabiegami neurochirurgicznymi lub okulistycznymi.  Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z uszkodzoną funkcją nerek mogą mieć większe ryzyko powikłań związanych z krwawieniami.	Tak, pacjenci powinni zostać ostrzeżeni o przeciwwskazaniach do stosowania leku. Dawka powinna zostać dostosowana do stanu zdrowia pacjenta. Szczególna ostrożność oraz obserwowanie stanu klinicznego pacjenta są niezbędne, gdy występują czynniki ryzyka. W przypadku przedawkowania enoksaparyny można zastosować protaminę jako antidotum. U pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia aktywność enoksaparyny (aktywność anty-Xa) powinna być ściśle nadzorowana.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<p>Krwiak śródrdzeniowy (krwiak w obrębie kanału kręgowego)</p>	<p>Krwiaki w obrębie kanału kręgowego były obserwowane podczas terapii enoksaparyną w sytuacji, gdy wykonywane były znieczulenie rdzeniowo-nadtwardówkowe lub punkcja rdzeniowa. Ryzyko krwiaka w obrębie kanału kręgowego jest zwiększone, gdy stosowane są większe dawki enoksaparyny oraz stosowane są w tym samym czasie leki rozrzedzające krew. W niektórych przypadkach może to prowadzić do uszkodzeń układu nerwowego, w tym długotrwałego lub nieprzemijającego porażenia.</p>	<p>Tak, pacjenci poddawani znieczuleniu rdzeniowo-nadtwardówkowemu lub punkcji rdzeniowej muszą być obserwowani w celu wykrycia jakichkolwiek objawów zaburzeń neurologicznych, takich jak ból środkowej części pleców, drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia czynności jelita grubego i (lub) pęcherza moczowego. Pacjenci powinni zostać pouczeni, aby informować lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z wyżej wymienionych objawów. Jeśli podejrzewany jest krwiak w obrębie kanału kręgowego, powinna zostać przeprowadzona natychmiastowa diagnostyka oraz leczenie.</p>
<p>Hiperkaliemia</p>	<p>Leczenie enoksaparyną może powodować znaczący wzrost poziomu potasu we krwi, nawet w przypadku krótkoterminowej terapii. Ryzyko hiperkaliemii jest większe u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wcześniej obecną kwasicyą metaboliczną, zwiększonym poziomem potasu we krwi, otrzymujących leki zwiększające wydalanie moczu, ale oszczędzające potas oraz podczas długoterminowej terapii. Stan ten jest zwykle przemijający.</p>	<p>Tak, w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii, poziom potasu powinien być obserwowany przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia enoksaparyną, szczególnie gdy terapia trwa dłużej niż 7 dni.</p>

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Interakcje z lekami wpływającymi na hemostazę (antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa, kwas acetylosalicylowy, tyklopidyna, kłopidogrel)	Zaleca się, aby leki wpływające na krzepnięcie krwi zostały odstawione przed rozpoczęciem terapii enoksaparyną, chyba że ich stosowanie jest konieczne. Leki te obejmują: kwas acetylosalicylowy, tyklopidyna, kłopidogrel oraz inne leki przeciwplatekcyjne, w tym antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa.	Tak, pacjenci powinni zostać poinformowani, aby mówić lekarzowi o wszystkich lekach, które przyjmują. Jeśli nie można uniknąć stosowania połączenia tych leków, należy ściśle obserwować pacjenta i kontrolować laboratoryjne parametry krzepnięcia krwi.
Interakcje z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)	Zaleca się, aby leki wpływające na krzepnięcie krwi zostały odstawione przed rozpoczęciem terapii enoksaparyną, chyba że ich stosowanie jest konieczne. Leki te obejmują: niesteroidowe leki przeciwzapalne włącznie z ketorolakiem.	Tak, pacjenci powinni zostać poinformowani, aby mówić lekarzowi o wszystkich lekach, które przyjmują. Jeśli nie można uniknąć stosowania połączenia tych leków, należy ściśle obserwować pacjenta i kontrolować i laboratoryjne parametry krzepnięcia krwi.

<b>Ważne potencjalne ryzyka</b>	<b>Co wiadomo</b>
Małopłytkowość, w tym małopłytkowość spowodowana stosowaniem heparyny (HIT) oraz małopłytkowość immunologiczna	Zmniejszona liczba płytek we krwi (małopłytkowość) spowodowana leczeniem heparynami jest dobrze znanym działaniem niepożądanym. Występuje zwykle po 5 lub więcej dniach od rozpoczęcia leczenia i może być później powikłana przez zdarzenia związane z zakrzepami krwi. Może dotyczyć każdego typu heparyny, w każdej dawce oraz w każdej drodze podania. Jest to ciężki stan, który może prowadzić do zgonu. Immunoalergiczny spadek liczby płytek krwi został także zaobserwowany u pacjentów otrzymujących heparynę. Ze względu na to, iż stany te są znane dla niefrakcjonowanych heparyn oraz na to, iż heparyny niefrakcjonowane oraz heparyny o małej masie cząsteczkowej mają taki sam mechanizm działania, prawdopodobne jest, iż heparyny o małej masie cząsteczkowej mogą również spowodować takie skutki.

<b>Ważne brakujące informacje</b>	<b>Co wiadomo</b>
Stosowanie enoksaparyny w czasie ciąży	Heparyny o niskiej masie cząsteczkowej nie przechodzą przez łożysko. Nie mniej jednak dane kliniczne są ograniczone. Nie ma odpowiednich oraz dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, a badania na zwierzętach nie zawsze są miarodajne w odniesieniu do ludzi.

<b>Ważne brakujące informacje</b>	<b>Co wiadomo</b>
Stosowanie enoksaparyny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby	Wzrost enzymów wątrobowych (głównie transaminaz) jest bardzo powszechny podczas leczenia enoksaparyną. Jednak dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa terapii u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.
Dawkowanie u pacjentów otyłych	Pacjenci otyli są wśród zwiększonego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Brakuje wystarczających dowodów, aby określić, czy dawka enoksaparyny powinna zostać dostosowana do masy ciała u pacjentów otyłych (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> ).

#### **VI.2.5 Podsumowanie środków zmniejszających ryzyko**

Wszystkie produkty lecznicze posiadają Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu**

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarz</b>
2.0	2015-12-30	Nie zidentyfikowano nowego ryzyka.	Dodanie wyników badania dotyczącego bezpieczeństwa oraz zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce dołączonej do opakowania zaproponowanych przez Ekspertów Agencji Rejestracyjnej w wyniku oceny dokumentacji.

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarz</b>
2.1	2016-02-03	Nie zidentyfikowano nowego ryzyka.	Dodanie informacji na temat zdarzeń niepożądanych w badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa zgodnie z komentarzami Ekspertów Agencji Rejestracyjnej w wyniku oceny dokumentacji.
2.2	2016-02-15	Nie zidentyfikowano nowego ryzyka.	Dodanie informacji, że produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.
3.0	2016-04-28	Nie zidentyfikowano nowego ryzyka.	Dodanie nowych produktów leczniczych i wynikająca z tej zmiany aktualizacja odpowiednich sekcji. Dodatkowo, dodanie informacji dotyczącej statusu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na świecie.
3.1	2016-06-23	Nie zidentyfikowano nowego ryzyka.	Dodanie informacji o dodatkowym monitorowaniu.