

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη είναι μια ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που κυκλοφορεί στην αγορά με την εμπορική ονομασία Lovenox και λοιπές εμπορικές ονομασίες. Το εν λόγω αντιπηκτικό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία θρομβοεμβολικών διαταραχών και για την προφύλαξη από αυτές. Χορηγείται με υποδόρια ή ενδοφλέβια ένεση. Το Lovenox και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι εγκεκριμένο σε όλα τα κράτη μέλη (ΚΜ) της ΕΕ, καθώς και στην Ισλανδία και στη Νορβηγία.

Οι κύριες φαρμακολογικές ιδιότητες της ενοξαπαρίνης περιλαμβάνουν τη δραστικότητα έναντι του παράγοντα Χα και του παράγοντα ΙΙα (αντιθρομβίνης), που εξαρτώνται από τη συγγένεια δέσμευσης για την αντιθρομβίνη. Το ενέσιμο διάλυμα Lovenox και λοιπές εμπορικές ονομασίες είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο σε περισσότερες από 140 χώρες παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων όλων των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), καθώς και της Νορβηγίας και Ισλανδίας. Η πρώτη άδεια κυκλοφορίας (ΑΚ) χορηγήθηκε στη Γαλλία στις 03 Απριλίου 1987.

Προς το παρόν το προϊόν είναι εγκεκριμένο στην ΕΕ υπό συγκεντρώσεις των 100 mg/mL (ισοδύναμο των 10.000 IU αντι-Χα/mL) σε προγεμισμένες σύριγγες, φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, φύσιγγες, και προγεμισμένες σύριγγες των 150 mg/mL (ισοδύναμο των 15.000 IU αντι-Χα/mL). Τα φιαλίδια των 100 mg/10 mL και η συσκευή τύπου πένας των 10 x 40 mg (ισοδυναμεί με 10 x 4.000 IU αντι-Χα) είναι επίσης εγκεκριμένα.

Λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη (ΚΜ) σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν προϊόν και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, η Γαλλία κοινοποίησε στην CHMP/Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων την παραπομπή, σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για το προαναφερθέν προϊόν, με σκοπό τη διευθέτηση των αποκλίσεων μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών προϊόντος (ΠΠ) και, επομένως, την εναρμόνιση των αποκλινουσών ΠΠ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Οι πληροφορίες προϊόντος χωρίστηκαν ως ακολούθως σύμφωνα με τις ενδείξεις για τις οποίες είναι εγκεκριμένο κάθε επιμέρους προϊόν:

- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και φύλλο οδηγιών χρήσης (PL), που καλύπτουν τα φιαλίδια, τις φύσιγγες και τις προγεμισμένες σύριγγες για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις,
- Η μορφή του ενέσιμου διαλύματος 10.000 IU (100 mg)/10 mL χρησιμοποιείται μόνο για εξωσωματική αιμοδιύλιση και συνεπώς μόνο αυτή η ένδειξη καλύπτεται στην παράγραφο 4.1,
- Η μορφή της συσκευής τύπου πένας [10 x 4.000 IU (10 x 40 mg)] περιέχει όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις, εκτός της χρήσης σε εξωσωματική αιμοδιύλιση.

Παράγραφος 1 – Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος και παράγραφος 2 – Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Η περιεκτικότητα του προϊόντος εκφράζεται διαφορετικά στα διάφορα ΚΜ, είτε σε mg είτε σε IU δραστικότητας έναντι του παράγοντα Χα.

Αφενός, η έκφραση και η δοσολογία σε mg είναι σύμφωνες με τις εγκρίσεις στην πλειονότητα της ΕΕ και επιτρέπουν τόσο την ταυτοποίηση όσο και τη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών μορφών, ενώ διευκολύνουν τη συνταγογράφηση, τη δοσολογία, τη διανομή και τη χορήγηση. Αφετέρου, άλλες

ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) στα περισσότερα ΚΜ της Ευρώπης εκφράζονται κυρίως σε IU αντι-Χα δραστηριότητας και όχι σε mg, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία (Έκδοση 8.1, 2014), που εκφράζουν την περιεκτικότητα των ηπαρινών, συμπεριλαμβανομένων των LMWH, σε IU αντι-Χα δραστηριότητας. Επειδή η εναρμόνιση της έκφρασης της περιεκτικότητας με μία από τις επιλογές θα οδηγούσε σε αλλαγή της καθιερωμένης πρακτικής σε αρκετές χώρες και επειδή ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής οδηγώντας σε υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης ή μείζονος αιμορραγίας, η διατύπωση τροποποιήθηκε για να εκφράζει την περιεκτικότητα και στις δύο μονάδες (σε IU αντι-Χα/mL και στο ισοδύναμό του σε mg/ml) στο εξωτερικό κουτί, στη στοιχειώδη συσκευασία (σύριγγα) και στις παραγράφους 1, 2 και 4.2.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Η παράγραφος εναρμονίστηκε για την αντιμετώπιση των παραλλαγών κατά την ακριβή διατύπωση στην προφύλαξη και στις ενδείξεις θεραπείας. Επιπλέον, οι ενδείξεις δεν ήταν ίδιες ανάλογα με την περιεκτικότητα του προϊόντος, πράγμα το οποίο αντιμετωπίστηκε στο πλαίσιο της παραπομπής.

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) σε χειρουργικούς ασθενείς

Για την προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) σε χειρουργικούς ασθενείς η CHMP θεώρησε ότι θα ήταν κατάλληλη η επισήμανση της ένδειξης στο επίπεδο του θρομβωτικού κινδύνου για τον ασθενή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικανικού Κολεγίου Κλινικής Φαρμακευτικής (ACCP). Η εναρμονισμένη ένδειξη, ως εκ τούτου, δηλώνει προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε χειρουργικούς ασθενείς μέτριου ή υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα σε όσους υποβάλλονται σε ορθοπεδική ή γενική χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης για καρκίνο.

Προφύλαξη από ΦΘΕ σε παθολογικούς ασθενείς

Η ορολογία που χρησιμοποιήθηκε για την ένδειξη της προφύλαξης από φλεβική θρομβοεμβολή σε παθολογικούς ασθενείς διέφερε μεταξύ των κρατών μελών. Η CHMP αναφέρθηκε επίσης για την εν λόγω ένδειξη στις υφιστάμενες κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP και επιπλέον επέλεξε μια διατύπωση περισσότερο σύμφωνη με τις τρέχουσες συστάσεις της βιβλιογραφίας για τη θρομβοπροφύλαξη σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία νόσο. Ως εκ τούτου, η διατύπωση για την ένδειξη στον εν λόγω πληθυσμό περιλαμβάνει πλέον νόσο σε παθολογικούς ασθενείς με οξεία ασθένεια (όπως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, βαριές λοιμώξεις ή ρευματικά νοσήματα) και μειωμένη κινητικότητα σε αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρομβοεμβολής

Για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρομβοεμβολής, η ακριβής διατύπωση διέφερε μεταξύ των κρατών μελών και η CHMP εξέτασε την εναρμόνιση της ένδειξης για τη συμπερίληψη της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), εξαιρουμένης της ΠΕ που πιθανώς απαιτεί θρομβολυτική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Η εναρμονισμένη ένδειξη βασίζεται σε θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές [Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) και ACCP], καθώς και σε δεδομένα από κλινικές μελέτες και από τη βιβλιογραφία που προσκομίστηκαν από τον ΚΑΚ.

Θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης (ΑΣ) και του εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI)

Η θεραπεία της ΑΣ και του NSTEMI δεν ήταν εγκεκριμένη σε όλα τα κράτη μέλη πριν από την οριστικοποίηση της εν λόγω παραπομπής.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την ένδειξη, η CHMP επεσήμανε το συναινετικό έγγραφο της μεικτής επιτροπής ESC/Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας για τον επαναπροσδιορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), που οδήγησε στην αναθεώρηση του ορισμού των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ACS) για την ΑΣ και το NSTEMI. Η CHMP συμφώνησε να χρησιμοποιείται αυτός ο ορισμός στην επισήμανση της ενοξαπαρίνης και η ένδειξη εναρμονίστηκε προκειμένου να συμπεριληφθεί η θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του NSTEMI με ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI)

Για τη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST, η CHMP επεσήμανε ότι η καθοριστική μελέτη (ExTRACT-TIMI 25) πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με STEMI που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ιατρικά διαχειρίσιμοι ασθενείς [που δεν υποβάλλονται σε πρωτίστως επεμβατική διαδικασία, όπως διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG)],

Ασθενείς στους οποίους οι PCI θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν οποιαδήποτε στιγμή για ανεπαρκή ινωδόλυση ή επειγόντως σε περίπτωση υποτροπής ισχαιμίας/εμφράγματος του μυοκαρδίου, οι οποίες, όμως, σε άλλες περιπτώσεις έπρεπε να αναβληθούν για τουλάχιστον 48 ώρες.

Η CHMP υιοθέτησε μια διατύπωση η οποία συμφωνεί με τα κλινικά δεδομένα και τις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές [κατηγορία IIbB στις κατευθυντήριες γραμμές της ESC του 2012 και στις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικάνικης Ένωσης Καρδιολογίας (AHA) του 2011].

Πρόληψη εξωσωματικού σχηματισμού θρόμβων κατά την αιμοδιύλιση

Στο πλαίσιο της πρόληψης του εξωσωματικού σχηματισμού θρόμβων κατά την αιμοδιύλιση, όλα τα κράτη μέλη είχαν την εν λόγω ένδειξη στις ΠΠ, εκτός από τις Κάτω Χώρες οι οποίες έκριναν ανεπαρκή τα δεδομένα για τη χρήση του προτεινόμενου δοσολογικού σχήματος κατά τον χρόνο της αρχικής χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Ωστόσο, δεν υφίστανται περαιτέρω σημαντικές διαφορές για την ένδειξη της αιμοδιύλισης στις εθνικές ΠΧΠ που εγκρίθηκαν από τα ΚΜ της ΕΕ. Η CHMP θεώρησε ότι πρέπει να διατηρηθεί η ένδειξη σύμφωνα με την πιο κοινή διατύπωση που είναι αποδεκτή από τις χώρες.

Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Γενικά, οι υποπαράγραφοι σχετικά με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης ευθυγραμμίστηκαν με τις εναρμονισμένες ενδείξεις για την ενοξαπαρίνη.

Προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

Για αυτήν την ένδειξη σε χειρουργικούς ασθενείς μέτριου και υψηλού κινδύνου η CHMP έκρινε ότι η ΠΧΠ θα πρέπει να αποτυπώνει το γεγονός ότι ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος για κάθε μεμονωμένο ασθενή δύναται να εκτιμάται χρησιμοποιώντας ένα επικυρωμένο μοντέλο διαστρωμάτωσης του κινδύνου. Η δοσολογία για την προφύλαξη από φλεβική θρομβοεμβολή σε παθολογικούς ασθενείς εναρμονίστηκε προκειμένου να ευθυγραμμιστεί με τις κατευθυντήριες γραμμές του ACCP.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ η CHMP έκρινε, με βάση τα παρεχόμενα δεδομένα και τις διαθέσιμες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, ότι η εναρμονισμένη διατύπωση θα πρέπει να περιλαμβάνει μια άπαξ ημερησίως χορηγούμενη ένεση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg) ή μια δις ημερησίως χορηγούμενη ένεση των 100 IU/kg (1 mg/kg) σε ασθενείς με ΕΒΦΘ και ΠΕ. Η CHMP

έκρινε επίσης ότι το σχήμα θα πρέπει να επιλέγεται από τον γιατρό βάσει εξατομικευμένης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας.

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβων κατά την αιμοδιύλιση

Από πλευράς δοσολογίας για αυτήν την ένδειξη οι περισσότερες χώρες καθόρισαν δόση ενοξαπαρίνης 1 mg/kg και λίγες χώρες καθόρισαν χαμηλότερη δόση για την εν λόγω ένδειξη. Οι δόσεις που μελετήθηκαν στις κλινικές μελέτες ποικίλουν από 0,5 mg/kg έως 1,25 mg/kg. Η ΠΧΠ ευθυγραμμίστηκε για τον καθορισμό της συνιστώμενης δόσης όπως είναι αποδεκτός στις περισσότερες χώρες που χρησιμοποιούν δόση 1 mg/kg, η οποία συμφωνεί με τα κλινικά δεδομένα και τις συστάσεις από τις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές.

Ενδείξεις ασταθούς στηθάγχης και NSTEMI

Δεν υφίσταται διαφορά μεταξύ των χωρών από πλευράς δοσολογικού σχήματος ενοξαπαρίνης (1 mg/kg κάθε 12 ώρες μέσω υποδόριας ένεσης) σε αυτές τις ενδείξεις. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) θα πρέπει να συνιστάται σε δόση από 75 mg έως 325 mg στην ΠΧΠ για να συνάδει με τα κλινικά δεδομένα και την κλινική πρακτική.

Θεραπεία οξέος STEMI

Ορισμένες δυσαρμονίες υπήρξαν περαιτέρω από πλευράς του χρόνου χορήγησης της ενοξαπαρίνης σε αυτήν την ένδειξη, οι οποίες ευθυγραμμίστηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας. Η CHMP επεσήμανε ότι στις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές της ESC το ASA συνιστάται για όλους τους ασθενείς χωρίς αντενδείξεις σε αρχική από του στόματος χορηγούμενη δόση 150–300 mg (για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως ασπιρίνη) και σε δόση συντήρησης 75–100 mg/ημέρα μακροχρόνια, ανεξάρτητα από τη θεραπευτική στρατηγική. Για το STEMI, θα πρέπει να αναφέρεται η υψηλότερη δόση κατά την πρώτη ημέρα όπως χρησιμοποιείται στη μελέτη ExTRACT-TIMI 25.

Άλλοι πληθυσμοί

Λόγω των αποκλινουσών πληροφοριών μεταξύ των κρατών μελών, έγιναν επίσης επικαιροποιήσεις σε περαιτέρω υποπαραγράφους, συμπεριλαμβανομένων του παιδιατρικού πληθυσμού, των ηλικιωμένων, της ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας, σύμφωνα με τις συμφωνημένες ενδείξεις και με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτούς τους πληθυσμούς. Προστέθηκαν περαιτέρω υποπαράγραφοι για την παροχή πληροφοριών σχετικά με τη μετάβαση από τη νατριούχο ενοξαπαρίνη σε από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά, καθώς και συστάσεις για χορήγηση σε νωτιαία/επισκληρίδιο αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Η παράγραφος αυτή εναρμονίστηκε για την αποτύπωση με ομοιόμορφο τρόπο των ακόλουθων αντενδείξεων, οι οποίες δεν συμπεριλήφθηκαν στο σύνολό τους σε ολόκληρη την ΕΕ ή για τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές ορολογίες:

- Υπερευαισθησία στη νατριούχο ενοξαπαρίνη, στην ηπαρίνη ή στα παράγωγά της, συμπεριλαμβανομένων άλλων ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα,
- γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοήθους νεοπλασματος με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, στη σπονδυλική στήλη ή τους οφθαλμούς, γνωστοί ή πιθανολογούμενοι οισοφαγικοί κίρσοι, αρτηριοφλεβώδεις διαμαρτίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες,

- ιστορικό θρομβοπενίας εξ ηπαρίνης (HIT) που προκαλείται από ανοσολογική απόκριση εντός των τελευταίων 100 ημερών ή παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4),
- νωτιαία ή επισκληρίδιος αναισθησία, ή τοπική αναισθησία, όταν η νατριούχος ενοξαπαρίνη χρησιμοποιείται για θεραπεία κατά τις προηγούμενες 24 ώρες (με αναφορά στην παράγραφο 4.4),
- χρήση φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη σε νεογννήτα ή πρόωρα νεογνά, λόγω του κινδύνου δυσπνοϊκού συνδρόμου σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ορισμένα κράτη μέλη είχαν αντένδειξη για βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση $< 30 \text{ mL/min}$) στις θεραπευτικές ενδείξεις, η οποία αφαιρέθηκε στο πλαίσιο της παραπομπής με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό. Η προηγουμένως υφιστάμενη αντένδειξη για χρήση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης $< 15 \text{ mL/min}$) αφαιρέθηκε επίσης λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια στον εν λόγω πληθυσμό τα οποία δικαιολογούν την αντένδειξη. Ωστόσο, η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό δεν συνιστάται, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Παράγραφος 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παράγραφος αυτή αναθεωρήθηκε για να προστεθεί ο κίνδυνος οξείας λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Εγκρίθηκε μια σταθερή διατύπωση σχετικά με την παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων για να ληφθούν υπόψη οι τρέχουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, προκειμένου να αποφευχθεί η περιττή παρακολούθηση σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο HIT. Άλλες αλλαγές έγιναν για τη συμπλήρωση των πληροφοριών που εμφανίζονται ήδη σε άλλα μέρη των πληροφοριών προϊόντος:

- μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με ενοξαπαρίνη για έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI),
- αύξηση του κινδύνου ηπατικής δυσλειτουργίας,
- προσεκτική βιολογική παρακολούθηση μέσω μέτρησης της αντι-Χα δραστηριότητας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία,
- η χρήση ενοξαπαρίνης δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, λόγω της έλλειψης δεδομένων για αυτόν τον πληθυσμό, εκτός από την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση,
- σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $15\text{-}30 \text{ mL/min}$), δεδομένου ότι η έκθεση της νατριούχου ενοξαπαρίνης είναι σημαντικά αυξημένη, συνιστάται η προσαρμογή της δοσολογίας για θεραπευτικά και προφυλακτικά εύρη δοσολογίας,
- αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας,
- να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό (> 100 ημερών) θρομβοπενίας εξ ηπαρίνης χωρίς κυκλοφορούντα αντισώματα,
- να μην πραγματοποιείται νωτιαία/επισκληρίδιος αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση κατά τη διάρκεια θεραπείας με ενοξαπαρίνη,
- διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση δερματικής νέκρωσης και δερματικής αγγειίτιδας.

Τέλος, προστέθηκε μια διατύπωση για την ενίσχυση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. Συμπεριλήφθηκαν άλλες παράγραφοι, όπως η «υπερκαλιαιμία», επειδή δεν ήταν ομοιόμορφα διατυπωμένες μεταξύ των κρατών μελών.

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Οι παράγραφοι 4.5 έως 6 έχουν εναρμονιστεί με βάση τις σχετικές διαθέσιμες πληροφορίες ή έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα πρότυπα που καθορίστηκαν από την ομάδα ελέγχου της ποιότητας των κειμένων. Οι εν λόγω αλλαγές ήταν κυρίως τεχνικής φύσης και ως εκ τούτου δεν αναφέρονται λεπτομερώς στο παρόν.

Επισήμανση

Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση, ανάλογα με την περίπτωση. Ωστόσο, ορισμένες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Το φύλλο οδηγιών χρήσης εναρμονίστηκε λαμβάνοντας υπόψη όλες τις αναθεωρήσεις της ΠΧΠ που σχετίζονται με αυτό.

Άμεση επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)

Λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο λανθασμένης φαρμακευτικής αγωγής και την αποσαφήνιση όσον αφορά τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις, η CHMP συμφώνησε να χρησιμοποιούνται τα ακόλουθα βασικά μηνύματα στο πλαίσιο της άμεσης επικοινωνίας με τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) όπως γενικούς γιατρούς, ορθοπεδικούς, ειδικούς παθολόγους, καρδιολόγους, αιματολόγους, χειρουργούς, φαρμακοποιούς, νοσηλευτικό προσωπικό (ή άλλους σύμφωνα με το εθνικό σύστημα υγείας):

- Η περιεκτικότητα της ενοξαπαρίνης θα εκφράζεται πλέον τόσο σε διεθνείς μονάδες (IU) αντι-Χα δραστηριότητας όσο και σε χιλιοστόγραμμα (mg): Ένα mg νατριούχου ενοξαπαρίνης ισοδυναμεί με 100 IU αντι-Χα δραστηριότητας.

Για παράδειγμα, για τις προγεμισμένες σύριγγες των 0,4 ml η περιεκτικότητα θα εμφανίζεται ως:

<Τοπική εμπορική ονομασία> 4.000 IU (40 mg)/0,4 ml ενέσιμο διάλυμα.

- Η δοσολογία για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) αποσαφηνίζεται ως ακολούθως:

Η νατριούχος ενοξαπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως:

- ο είτε ως άπαξ ημερησίως ένεση των 150 IU/kg (1,5 mg/kg): χρησιμοποιείται σε μη επιπλεγμένους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής ΦΘΕ,
- ο ή ως δις ημερησίως ένεση των 100 IU/kg (1 mg/kg): χρησιμοποιείται σε όλους τους υπόλοιπους ασθενείς, όπως ασθενείς με παχυσαρκία, συμπτωματική ΠΕ, καρκίνο, υποτροπιάζουσα ΦΘΕ ή εγγύς (λαγόνια φλεβική) θρόμβωση.

Το σχήμα θα πρέπει να επιλέγεται από τον γιατρό βάσει εξατομικευμένης αξιολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας.

- Η αντένδειξη σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) που υπήρχε σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ αφαιρέθηκε από τις πληροφορίες προϊόντος. Ωστόσο, η χρήση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (κάθαρση

κρεατινίνης < 15 ml/min) δεν συνιστάται, με εξαίρεση την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι

- το πεδίο εφαρμογής της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος,
- οι πληροφορίες προϊόντος που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,
- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK,
- η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που προσδιορίστηκαν στην κοινοποίηση για το Lovenox και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος,
- η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος,
- η επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Lovenox και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του,

η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες οι πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα III για το Lovenox και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I).

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Lovenox και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος και στην άδεια κυκλοφορίας.