

**QMC**

Quaderni di Medicina e Chirurgia

# **Enoxaparina Sodica Biosimilare**

***Implicazioni Cliniche Interdisciplinari  
Aspetti Regolatori-Farmacologici-Economico Sanitari***

Stefano Carugo, Fiorenzo Corti, Claudio Cricelli, Giovanni Di Perri, Chiara Fossati,  
Francesco Saverio Mennini, Andrea Stella, Entela Xoxi

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

## Indice

### **Enoxaparina sodica e il rispettivo biosimilare: implicazioni cliniche e gestionali**

|  |    |
|--|----|
| Utilizzo dell'enoxaparina in ambito cardiologico<br>e ruolo del biosimilare<br><i>Stefano Carugo</i> ..... | 3  |
| Eparina nelle malattie vascolari<br><i>Andrea Stella</i> .....   | 6  |
| Prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia<br><i>Chiara Fossati</i> .....                         | 8  |
| La realtà della Medicina Generale<br><i>Claudio Cricelli</i> .....   | 9  |
| <i>Fiorenzo Corti</i> .....  | 10 |

### **Aspetti regolatori-farmacologici-economici**

|  |    |
|--|----|
| Aspetti regolatori dei biosimilari:<br>Linee Guida EMA e il Secondo Concept Paper AIFA<br><i>Entela Xoxi</i> ..... | 11 |
| L'enoxaparina come biosimilare: il processo approvativo<br><i>Giovanni Di Perri</i> .....                          | 14 |
| Impatto economico dei biosimilari nel contesto Italiano<br><i>Francesco Saverio Mennini</i> .....                  | 16 |

*Direttore Responsabile*  
Patrizia Alma Pacini

*Edizione*  
Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
info@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

*Divisione Pacini Editore Medicina*  
Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255 - atognelli@pacinieditore.it  
Fabio Poponcini  
Sales Manager  
Tel. 050 3130218 . fpoponcini@pacinieditore.it  
Alessandra Crosato  
Junior Sales Manager  
Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacinieditore.it  
Manuela Mori  
Advertising and New Media Manager  
Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

*Redazione*  
Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it

*Grafica e impaginazione*  
Massimo Arcidiacono  
Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

*Stampa*  
Industrie Grafiche Pacini - Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998  
Quaderni di Medicina e Chirurgia 2018, n. 1  
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

## Utilizzo dell'enoxaparina in ambito cardiologico e ruolo del biosimilare

Stefano Carugo

Direttore Unità di Cardiologia UCIC, UOC Cardiologia, Ospedale San Paolo, Polo Universitario, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

L'enoxaparina sodica è un farmaco anticoagulante utilizzato per impedire la formazione di trombi. È prodotta a partire dall'eparina standard e rientra nel gruppo delle "eparine a basso peso molecolare" (EBPM), la cui struttura corrisponde a quella dell'eparina: una catena fortemente acida, composta dai monosaccaridi glucosamina e acido glucuronico legati da ponti disolfuro.

L'azione anticoagulante si esplica attraverso una sequenza che si lega con elevata affinità all'antitrombina III, promuovendo la sua azione inibitoria del fattore Xa. In misura minore l'enoxaparina promuove l'azione antitrombinica verso il fattore IIa. Ciò rende più difficoltoso il processo di coagulazione del sangue e, perciò, il rischio di formazione di trombi sanguigni si riduce.

A differenza dell'eparina non frazionata, quando si procede alla somministrazione di enoxaparina non è necessario valutare il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) per determinare la dose. L'enoxaparina segue infatti un dosaggio fisso per peso corporeo perché la sua attività anticoagulante è maggiormente prevedibile rispetto a quella dell'eparina. Enoxaparina ha un ampio utilizzo nella pratica clinica quotidiana. Per quanto riguarda in particolare il suo impiego in campo cardiovascolare, viene utilizzata nelle seguenti patologie:

- tromboembolismo venoso;
- embolia polmonare;
- sindromi coronariche acute;
- scoagulazione da fibrillazione atriale (FA).

In cardiologia enoxaparina rappresenta un cardine nella terapia anti-trombotica in quanto consente di perseguire l'obiettivo fondamentale di sciogliere il trombo in modo efficace e il più velocemente possibile. Inoltre, a differenza dell'eparina, in considerazione della sua sicurezza ed efficacia, enoxaparina può essere utilizzata sia in ospedale sia sul territorio, con indubbi vantaggi e manegevolezza.

Sciogliere il trombo: diverse sono le modalità con cui raggiungere tale obiettivo e come da schema allegato, l'inibizione del fattore Xa è una delle vie più importanti (Fig. 1).

La sindrome coronarica acuta e la cardiopatia ischemica cronica rappresentano le patologie trattate con maggior frequenza nei reparti di cardiologia. Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia inseriscono a pieno titolo enoxaparina come farmaco di straordinaria importanza proprio nel trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale e nel trattamento dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

Riportiamo nelle Tabelle I e II alcune indicazioni che l'*European Society of Cardiology* (ESC) segnala nelle Linee Guida SCA 2015 e 2017 per il trattamento dell'infarto STEMI e NSTEMI.

Diversi sono gli studi che hanno dimostrato la superiorità di enoxaparina vs eparina.

Ad esempio, lo studio ATOLL ha evidenziato che l'EBPM enoxaparina è più efficace dell'eparina non-frazionata nel ridurre i gravi eventi ischemici.

L'enoxaparina e l'eparina non-frazionata sono state somministrate per via endovenosa nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) per infarto miocardico con sopraslivellamento ST (STEMI).

Lo studio ha riguardato 910 pazienti, che sono stati assegnati in modo casuale a ricevere enoxaparina ev (0,5 mg/kg con o senza un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa) oppure eparina non-frazionata ev (50-70 UI con inibitore GP IIb/IIIa, 70-100 UI senza inibitore GP IIb/IIIa).

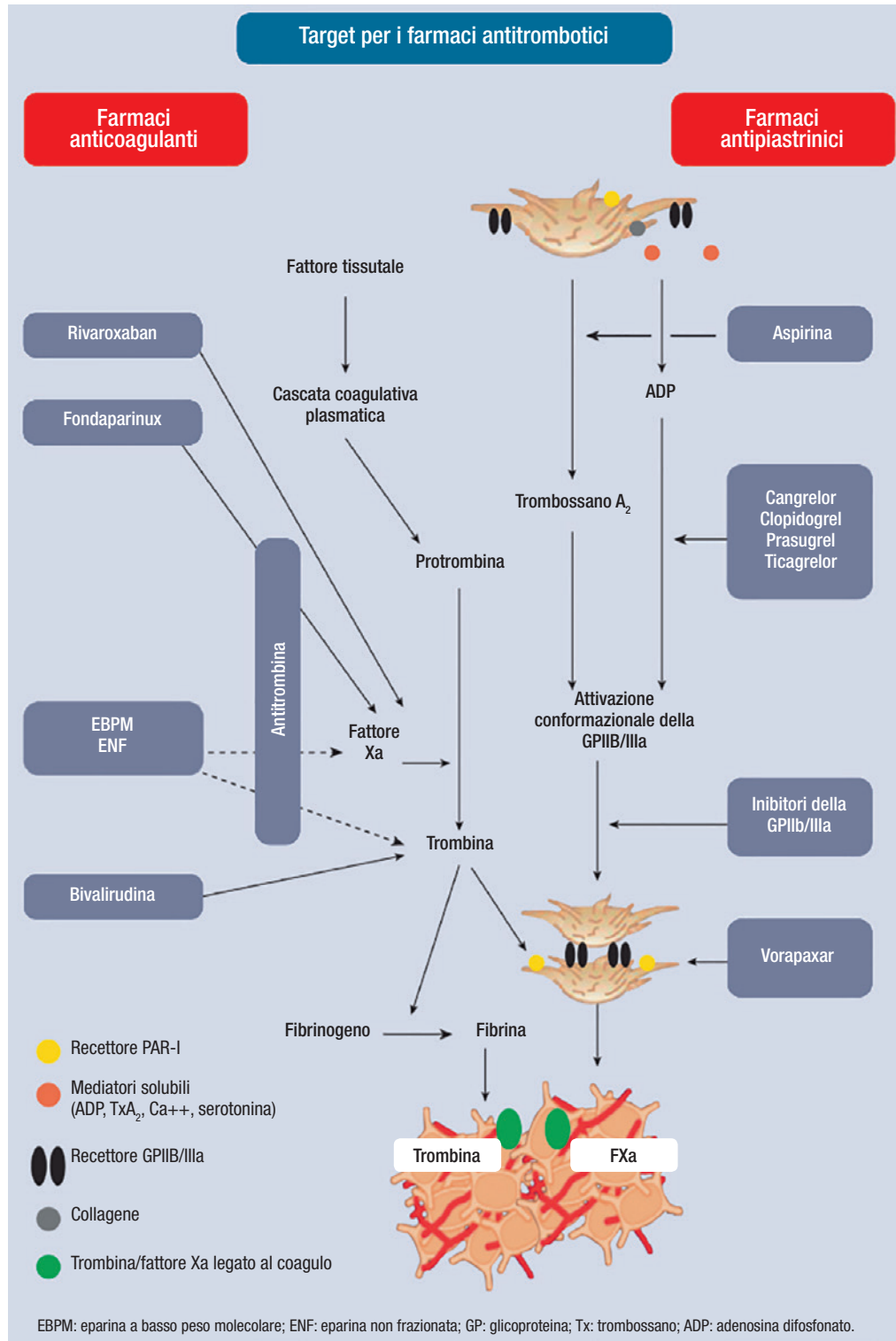
Due terzi dei pazienti nello studio hanno avuto accesso radiale per l'intervento PCI primario.

### Tabella I.

Terapia antitrombotica periprocedurale e post-procedurale in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo primario (da Ibanez et al., 2018, mod.)<sup>2</sup>.

| Raccomandazioni   | Classe | Livello |
|---|--------|---------|
| Terapia anticoagulante  |        |         |
| L'anticoagulazione è raccomandata per tutti i pazienti oltre alla terapia antiplastrinica durante la PCI primaria                       | I      | C       |
| Si raccomanda l'uso routinario dell'UFH   | I      | C       |
| Nei pazienti con trombo-citopenia indotta da eparina, la bivalirudina è raccomandata come agente anticoagulante durante la PCI primaria | I      | C       |
| L'uso routinario di enoxaparina i.v. dovrebbe essere considerato  | IIa    | A       |
| L'uso routinario della bivalirudina deve essere considerato   | IIa    | A       |
| Fondaparinux non è raccomandato per PCI   | III    | B       |

i.v.: intravenous; PCI: percutaneous coronary intervention; UFH: unfractionated heparin.



**Figura 1.**  
Da Roffi et al., 2016, mod. 1.

**Tabella II.**

Terapia fibrinolitica (da Ibanez et al., 2018, mod.)<sup>2</sup>.

| Raccomandazioni  | Classe | Livello |
|--|--------|---------|
| <b>Co-terapia anticoagulante con fibrinolisi</b>   |        |         |
| L'anticoagulazione è raccomandata nei pazienti trattati con il litio fino alla rivascolarizzazione (se eseguita) o per la durata della degenza ospedaliera fino a 8 giorni. L'anticoagulante può essere: | I      | A       |
| • enoxaparina i.v. seguito da s.c. (preferito su UFH)  | I      | A       |
| • UFH dato come aggiustamento ponderato i.v. bolo seguito da infusione   | I      | B       |
| • nei pazienti trattati con streptochinasi: fondaparinux i.v. bolo seguito da un s.c. dose 24 ore più tardi  | Ila    | B       |
| <b>Trasferimento dopo fibrinolisi</b>  |        |         |
| Il trasferimento in un centro compatibile con PCI dopo fibrinolisi è indicato in tutti i pazienti immediatamente dopo fibrinolisi  | I      | A       |

i.v.: intravenous; s.c.: subcutaneous; PCI: percutaneous coronary intervention; UFH: unfractionated heparin.

I risultati a 30 giorni hanno mostrato che l'endpoint primario (un composito di morte, complicazioni da infarto miocardico, fallimento della procedura o sanguinamenti maggiori) si è presentato nel 33,7% di coloro che erano stati trattati con l'eparina non-frazionata e nel 28% dei pazienti nel gruppo enoxaparina (p = 0,07).

Il principale endpoint secondario (mortalità, infarto miocardico/sindrome coronarica acuta ricorrenti o rivascolarizzazione urgente) si è presentato nell'11,3% di coloro che avevano ricevuto eparina non-frazionata e nel 7,8% di quelli che avevano ricevuto enoxaparina (p = 0,02), mentre il triplo endpoint ischemico (mortalità, re-infarto o rivascolarizzazione urgente) si è presentato nell'8,5% dei pazienti del gruppo eparina non-frazionata e nel 5,1% nel gruppo enoxaparina (p = 0,04).

**I vantaggi di un biosimilare in cardiologia**

Quali possono essere i vantaggi di un biosimilare?

Innanzitutto si tratta di farmaci identici nella formulazione ed efficacia rispetto al cosiddetto prodotto "originator". Questo aspetto è fondamentale per l'utilizzo di un farmaco che, essendo un anticoagulante, ha un suo possibile profilo di rischio e può avere effetti collaterali. D'altra parte vale la pena sottolineare che i biosimilari rappresentano già una

realtà consolidata nel caso di molte altre patologie e che enoxaparina biosimilare viene prodotta dalla medesima azienda che sintetizza il principio attivo anche per l'originator.

Un altro aspetto da sottolineare è che la possibilità di disporre di prodotti biosimilari anche in cardiologia, oltre a consentire un sensibile vantaggio economico, contribuendo alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari, può contribuire a favorire l'accesso dei pazienti alle nuove opzioni terapeutiche derivate dal progresso scientifico.

**Bibliografia**

- 1 Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
- 2 Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-77.

## Eparina nelle malattie vascolari

Andrea Stella

Professore Ordinario di Chirurgia Vascolare, Università di Bologna;  
Direttore della Chirurgia Vascolare, Policlinico S. Orsola Malpighi;

### Eparina nella trombosi venosa profonda

#### Introduzione

La trombosi venosa profonda (TVP) e le complicanze tromboemboliche da essa derivanti (embolia polmonare, EP) costituiscono una malattia seria e potenzialmente fatale (per l'EP la mortalità a 3 mesi è del 15%). L'incidenza delle malattie tromboemboliche aumenta con l'età (11 casi su 100.000 a 20-29 anni e 263 casi su 100.000 a 80-89 anni) ed è maggiore nel sesso femminile.

Gli obiettivi di una tempestiva e corretta diagnosi e terapia sono quelli di ridurre la morbosità e la mortalità associate, ridurre l'incidenza di recidive, contrastare l'incidenza di sequele a distanza (sindrome post-trombotica), spesso altamente invalidanti e con alti costi sociali <sup>1</sup>, ricordando che l'efficacia della terapia dipende dal fatto che sia adeguata fin dall'inizio, in quanto un insufficiente trattamento eparinico nelle prime 24 ore si associa a una maggior frequenza di recidive nel lungo periodo.

#### Diagnosi

Le manifestazioni cliniche della TVP degli arti inferiori sono molteplici:

- dolore spontaneo o provocato dallo stiramento dei muscoli;
- rossore;
- cianosi;
- aumento della temperatura cutanea;
- crampi;
- aumento delle dimensioni dell'arto;
- edema franco;
- sviluppo di circoli collaterali;
- *phlegmasia alba dolens*.

Tuttavia la diagnosi clinica di TVP non è accurata, perché si basa su sintomi e segni che non sono né specifici, né sensibili e deve essere confermata da un esame strumentale come l'eco-color-Doppler.

La comparsa della TVP, la sua evoluzione e la risposta al trattamento sono condizionati da diversi fattori quali una storia di precedenti episodi

tromboembolici, una chirurgia recente, l'immobilizzazione, l'età, traumi o malattie concomitanti (tumori, scompenso cardiaco), traumi, terapia estrogenica, gravidanza, obesità, trombofilia. L'analisi di questi fattori è utile per definire il profilo di rischio del paziente che può essere determinato ricorrendo a strumenti come lo "Score di Wells", che permette di identificare 3 categorie di probabilità clinica: elevata, intermedia, bassa, grazie alla combinazione di dati anamnestici (malattia neoplastica, immobilizzazione degli arti inferiori, allettamento), dati obiettivi (dolorabilità, edema, collaterizzazione venosa) e la probabilità di una diagnosi alternativa <sup>2</sup>.

#### Terapia

Gli obiettivi del trattamento della TVP consistono nel prevenire l'estensione locale del trombo e la partenza di emboli, nel promuovere o accelerare la fibrinolisi e nel prevenire recidive e complicanze. Nel caso di una sospetta TVP prossimale è fondamentale giungere rapidamente a una diagnosi di certezza, iniziando comunque immediatamente il trattamento anticoagulante anche prima della conferma diagnostica. In caso di TVP distale, una volta esclusa la TVP prossimale, il paziente dovrà essere rivalutato a 5-7 giorni, per escludere la risalita del trombo. Il repertorio terapeutico a disposizione per il trattamento della TVP include le eparine, gli anticoagulanti orali, i fibrinolitici e i filtri cavali.

In Italia sono attualmente autorizzate:

- eparina non frazionata (sodica o calcica) (ENF);
- eparine a basso peso molecolare (EBPM);
- fondaparinux;
- antagonisti della vitamina K (VKA: warfarin e acenocumarolo);
- nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Prima di iniziare il trattamento anticoagulante va eseguito prelievo per INR (*international normalized ratio*), aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata), piastrine, Hb (emoglobina glicosilata), creatininemia e deve essere calcolata la clearance della creatinina (Fig. 1).

Le EBPM hanno minor rischio emorragico e di HIT (trombocitopenia indotta dall'eparina) e un profilo farmacologico più favorevole rispetto

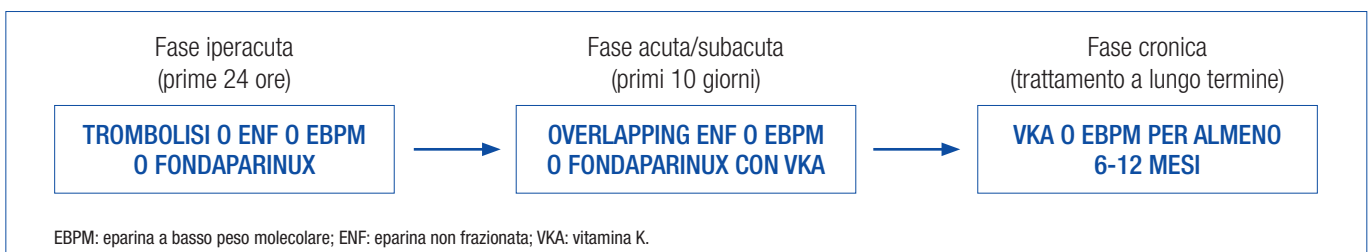


Figura 1.

all'ENF: somministrazione a dose fissa o aggiustata sul peso corporeo senza monitoraggio.

EBPM e il fondaparinux sono caratterizzati da un'escrezione renale che ne condiziona l'uso nei pazienti con IRC (insufficienza renale cronica) severa (fondaparinux è controindicato, per le EBPM si dimezza generalmente il dosaggio).

Il dosaggio dell'ENF e.v. è di 5000 UI in bolo, poi infusione e.v. continua in pompa al dosaggio per mantenere aPTT ratio 1,5-2,5 (Tab. I).

Nei pazienti con neoplasia attiva l'EBPM è indicata non solo nella fase acuta, ma anche nel trattamento a lungo termine (da preferire alla TAO, terapia anticoagulante orale). La terapia con EBPM richiede dosi terapeutiche nella fase acuta (prime 4 settimane), passando poi a dosi ridotte al 75% della dose terapeutica per i successivi 3-5 mesi.

Dopo aver avviato il trattamento con eparina o fondaparinux, la somministrazione di warfarin o acenocumarolo può iniziare già dal 1° o 2° giorno di trattamento con dosi di induzione lenta (1 cpr/die) e con controllo INR giornaliero per i primi 4-5 giorni.

La sospensione della terapia parenterale e il proseguimento con la sola terapia orale dovrebbe avvenire dopo che l'INR ha dimostrato di rimanere tra 2 e 3 per almeno 24 ore. In alcuni casi possono essere presi in considerazione i nuovi anticoagulanti orali.

#### Controindicazioni alla terapia anticoagulante

Assolute:

- grave episodio emorragico in atto;
- recente intervento neurochirurgico;
- recente emorragia del sistema nervoso centrale;
- gravi diatesi emorragiche.

Relative:

- ipertensione arteriosa resistente alla terapia;
- trauma cranico recente;
- endocardite batterica;
- recenti episodi di sanguinamento gastro-intestinale;
- grave insufficienza epatica o renale;
- retinopatia proliferativa diabetica;
- piastrinopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>).

#### Terapia eparinica nell'arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori

Sebbene l'utilizzo degli anticoagulanti (eparina non frazionata, EBPM, anticoagulanti orali) non sia stato descritto in letteratura in modo specifico per l'ischemia critica, da alcuni studi emerge una serie di informazioni interessanti relativamente ai pazienti con Rutherford grado II III.

#### Tabella II.

EBPM - Dosaggio è diverso a seconda delle molecole impiegate<sup>12</sup>.

| EBPM        | Dosaggio giornaliero                           |               |
|-------------|--|---------------|
|             | Profilassi                                     | Trattamento   |
| Enoxaparina | 4000 UI/die                                    | 100 UI/kg/12h |
| Nadroparina | 2850 UI/die (< 70 kg)<br>3800 UI/die (> 70 kg) | 180 UI/kg/24h |
| Dalteparina | 5000 UI/die                                    | 200 UI/kg/24h |

L'utilizzo dell'eparina favorisce in questi soggetti una riduzione del dolore a riposo, un miglioramento delle ulcere trofiche resistenti ad altri trattamenti convenzionali, una riduzione della progressione dell'aterosclerosi dei distretti femoro-popliteo-tibiali, una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. I pazienti con arteriopatia ostruttiva cronica periferica possono essere caratterizzati da alterazioni della cascata coagulativa, soprattutto nelle riacutizzazioni della patologia. Per tale motivo, la terapia con eparina associata al trattamento chirurgico più appropriato favorirebbe un miglioramento clinico e un risultato tecnico più duraturo nel tempo.

#### Bibliografia

- <sup>1</sup> SIAPAV, Siset, Sidv-GIUV, Cif. *Linee guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda.*
- <sup>2</sup> Cosmi B, Conti E, Coccheri S. *Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication.* Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD001999.
- <sup>3</sup> Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. *Medical treatment of peripheral arterial disease.* JAMA 2006;295:547-53.
- <sup>4</sup> Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS).* Eur Heart J 2018;39:763-816.
- <sup>5</sup> *Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial.* Lancet 2000;355:346-51.

## Prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia

Chiara Fossati

Medico specialista in Ortopedia e Traumatologia; assegnista di ricerca universitaria: Laboratorio di Biomeccanica Applicata, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano; 1<sup>a</sup> Clinica Ortopedica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano

In chirurgia ortopedica maggiore, in particolare nella protesica d'anca e di ginocchio e nella chirurgia delle fratture del collo del femore, il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) è uno dei più alti tra tutte le specialità chirurgiche e la morte per tromboembolismo venoso, seppur raro, è ancora possibile <sup>1</sup>.

Secondo i risultati di una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2012 che ha analizzato tutti gli studi clinici controllati e gli studi osservazionali con casistiche superiori ai 750 pazienti, è emerso che, in assenza di profilassi, il rischio di trombosi venosa profonda (TVP) associato agli interventi di chirurgia ortopedica maggiore è compreso tra il 39 e il 47%, mentre il rischio di embolia polmonare si colloca tra l'1 e il 6% <sup>2</sup>. Si comprende, perciò, l'importanza di eseguire una profilassi antitromboembolica adeguata in tutti gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore e dell'impatto che questa può avere, anche alla luce dell'elevato numero di interventi effettuati.

In Italia infatti, così come nel resto del mondo occidentale, gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore sono in continuo aumento. Secondo l'ultimo report del 2016 del registro italiano di artroprotesi (RIAP), nel nostro paese vengono eseguiti quasi 100.000 interventi di protesi d'anca e oltre 67.000 interventi di protesi di ginocchio <sup>3</sup>.

La prevenzione del TEV si basa sull'utilizzo di una profilassi di tipo meccanico (calze elastiche e compressione pneumatica intermittente) o di una profilassi farmacologica (aspirina, eparine non frazionate, dicumarolici, eparine a basso peso molecolare, nuovi anticoagulanti orali). Attualmente, nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica, si ricorre principalmente all'utilizzo di eparine a basso peso molecolare (EBPM) in considerazione del fatto che rispetto all'aspirina e alla sola profilassi meccanica si sono rivelate più efficaci, mentre rispetto alle eparine non frazionate e ai dicumarolici sono sicuramente più maneggevoli e più facili da gestire. I nuovi anticoagulanti orali (NAO) hanno mostrato un livello di sicurezza ed efficacia sovrapponibile a quello delle EBPM, ma l'esperienza del loro utilizzo in alcune tipologie di pazienti (pazienti fragili e con fratture del collo del femore) è ancora molto limitata <sup>4</sup>.

Le indicazioni all'impiego della profilassi antitromboembolica di tipo farmacologico in chirurgia ortopedica maggiore sono riassunte nel documento di Consenso Intersocietario Italiano del 2013 da cui emerge, in primo luogo, come siano poche le controindicazioni assolute al suo utilizzo <sup>4</sup>. Queste sono rappresentate da un sanguinamento in atto, dalla presenza di coagulopatie congenite non trattate e da una piastrinopenia importante (definita come un numero di piastrine < 20.000/ $\mu$ l o < 50.000/ $\mu$ l a seconda delle linee guida a cui si fa riferimento) <sup>4</sup>. Per quanto riguarda enoxaparina, una delle EBPM più utilizzate proprio per la sua maneggevolezza, la profilassi in chirurgia ortopedica maggiore prevede la somministrazione di 4000 unità internazionali (UI) 12 ore prima dell'intervento e, a seguire, 4000 UI al giorno per una durata che dipende dal tipo di procedura chirurgica e dai fattori di rischio presenti. I pazienti che si sottopongono a protesi d'an-

ca e di ginocchio o con fratture del collo del femore devono eseguire una profilassi antitromboembolica per un minimo di 10 giorni, ma con una forte raccomandazione ad arrivare fino a 35 giorni <sup>4</sup>. Il Consenso Intersocietario Italiano ha anche formulato le indicazioni all'utilizzo delle EBPM per la profilassi antitromboembolica negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore non protesica, in chirurgia ortopedica minore e in traumatologia <sup>5</sup>.

Nella chirurgia elettiva della colonna vi è indicazione a eseguire una profilassi solo meccanica, riservando la profilassi farmacologica con EBPM ai casi di chirurgia complessa o prolungata in pazienti con fattori di rischio, quali obesità, presenza di patologia tumorale, immobilizzazione.

Per quanto riguarda la chirurgia elettiva maggiore di ginocchio e anca (come osteotomie e ricostruzione dei legamenti crociati), esclusa la protesica, vi è un'indicazione alla profilassi post-operatoria con EBPM per almeno 7 giorni da prolungare fino alla ripresa della deambulazione. In caso di chirurgia minore di ginocchio e anca (ad es. interventi in artroscopia), invece, l'EBPM andrebbe somministrata solo in presenza di fattori di rischio nel paziente (ad es. l'obesità) oppure legati alla procedura.

Per quanto riguarda la chirurgia di spalla, vi è indicazione a eseguire la profilassi con EBPM per almeno 7 giorni in una chirurgia protesica, mentre nella chirurgia minore di spalla (artroscopia) l'indicazione alla profilassi si pone solo in presenza di fattori di rischio importanti.

In traumatologia, in caso di fratture vertebrali o dell'arto superiore il ricorso all'EBPM è indicata solo in caso di allettamento, ipomobilità, traumi da schiacciamento o fattori di rischio legati al paziente. Nelle fratture dell'arto inferiore invece, la profilassi con EBPM è sempre indicata fino al recupero della deambulazione.

In una fase storica in cui, all'eccellenza nelle cure, si associa la necessità di contenere la spesa pubblica, l'introduzione nel mercato italiano di un biosimilare dell'enoxaparina produrrebbe un risparmio economico importante per il Sistema Sanitario Nazionale, alla luce dell'ampio utilizzo di questo farmaco nella profilassi antitromboembolica in chirurgia ortopedica.

### Bibliografia

- 1 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. *Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e278S-325.
- 2 Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al. *Venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery*. Rockvill, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2012.
- 3 Torre M, Bellino S, Luzi I, et al. *Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Terzo Report. Controllo e qualità dei dati*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2016.
- 4 Biggi F, Randelli F, Della Rocca G, et al. *Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale: aggiornamento 2013*. Lo Scalpello 2013;27:161-9.
- 5 Biggi F, Randelli F, Romanini E, et al. *Il consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in ortopedia e traumatologia*. Lo Scalpello 2013;26:160-70.



## La realtà della Medicina Generale

Claudio Cricelli

Presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

L'enoxaparina è un farmaco di largo impiego; viene adoperata sia nella profilassi farmacologica di alcune complicanze molto frequenti nella pratica ospedaliera, in particolare nella pratica chirurgica e in quella ortopedica, sia come strumento di terapia per il trattamento delle forme tromboemboliche.

Questo largo impiego, associato alla notevole semplicità d'uso, ma anche alla notevole maneggevolezza del farmaco, ha comportato un allargamento delle sue condizioni d'utilizzo, inizialmente soprattutto a livello ospedaliero e, sempre più negli ultimi anni, anche da parte dei medici di medicina generale. Questo si traduce in una serie di conseguenze, anche sotto il profilo economico: essendo un farmaco largamente utilizzato, dal costo sicuramente più elevato rispetto alle vecchie eparine non frazionate, il suo impiego ha contribuito a far lievitare il costo e il budget a carico dei medici e del servizio sanitario nazionale.

Adesso per enoxaparina, prima fra le eparine a basso peso molecolare (EBPM), è arrivato il momento di vivere una seconda vita, quella della scadenza brevettuale, fatto che comporta alcune conseguenze. La prima è rappresentata dal fatto che, considerando che l'enoxaparina è un farmaco di produzione biologica, si è assistito alla comparsa sul mercato di un farmaco biosimilare dell'enoxaparina. Secondo la definizione della Società Italiana di Farmacologia il biosimilare rappresenta un farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) attraverso un "comparability exercise" con il prodotto di riferimento. Ciò significa che qualsiasi farmaco biosimilare approvato nell'Unione Europea è caratterizzato da elevati standard qualitativi e questo ovviamente implica che il produttore debba essere in grado di garantire una produzione di tecnologia avanzata molto elevata. La seconda conseguenza è di natura economica: naturalmente il costo del biosimilare rispetto a quello del farmaco originatore è inferiore; anzi una delle condizioni indispensabili perché venga messo in commercio e rimborsato dal servizio sanitario

nazionale è anche questa. Di fatto, la comparsa del biosimilare dell'enoxaparina nel nostro Paese ha immediatamente comportato un abbattimento sostanziale di oltre un quarto del prezzo di vendita rispetto a quello iniziale.

La terza conseguenza è correlata alla seconda. Per via dei costi abbastanza elevati questo farmaco prima era guardato con attenzione anche da parte delle autorità sanitarie; ora, proprio grazie all'abbassamento del costo, enoxaparina biosimilare è verosimilmente destinato a essere adottato dalle regioni, dagli enti ospedalieri e a essere prescritto con maggiore serenità anche da parte dei medici di medicina generale, visto che si comincia ad avvicinare il biosimilare a un prezzo accettabile per il servizio sanitario e competitivo con gli altri farmaci della stessa classe o di classi affini.

Come medici di medicina generale vediamo con favore tutti i processi che comportano la messa a disposizione di prodotti farmaceutici di altissima efficacia, come in questo caso, che offrono al servizio sanitario la possibilità di risparmiare per liberare risorse che possono essere allocate in altri settori della sanità. Nel caso specifico del biosimilare di enoxaparina, inoltre, non dobbiamo dimenticare che il suo produttore è un colosso mondiale della produzione di eparine. Si tratta di un'azienda di enormi dimensioni che rappresenta in assoluto uno dei leader mondiali e questo ovviamente rappresenta una garanzia per quanto riguarda la qualità del prodotto e la sua affidabilità. La sua provenienza da una catena di produzione di altissimo livello di altissima qualità rappresenta un altro elemento estremamente rassicurante e convincente sia per il servizio sanitario, sia per i medici.

### Bibliografia

Cantelli Forti G, Rossi F. *Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: working paper* - 2016. [www.sifweb.org/documenti/PositionPaper/position\\_paper\\_2016-09-01](http://www.sifweb.org/documenti/PositionPaper/position_paper_2016-09-01).

## La realtà della Medicina Generale

Fiorenzo Corti

Vice Segretario Nazionale Federazione Italiana Medici di Famiglia (FIMMG)

È la prima volta che un farmaco biosimilare coinvolge in maniera così importante l'area della medicina generale. Fino a poco tempo fa infatti il biosimilare era sostanzialmente di competenza della medicina specialistica, soprattutto per il trattamento delle malattie autoimmuni e oncologiche, e per questo poco conosciuto nell'area delle cure primarie. Per questa ragione l'arrivo del biosimilare di enoxaparina può rappresentare una grande occasione per sviluppare percorsi formativi che trasferiscano conoscenze anche a livello della medicina generale.

In primo luogo va sottolineato come non si possa assolutamente creare una sorta di equivalenza con il farmaco generico; è del tutto errato sostenere l'equazione: il farmaco generico sta al brand come il biosimilare sta al farmaco biologico.

Per quanto riguarda il biosimilare dell'enoxaparina un aspetto importante da sottolineare è che questo farmaco è molto spesso di primo impiego per patologie, quali la trombosi venosa profonda, che vedono il medico di famiglia come primo prescrittore e quindi ben si può collocare anche all'interno dell'area delle cure primarie.

Di particolare interesse è la continuità terapeutica ospedale-territorio: nel momento in cui le strutture ospedaliere dimettono un paziente in terapia con un'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è importante che il medico sia a conoscenza della presenza sul mercato di questa nuova molecola. Più in generale, inoltre, è necessaria una costante attività di informazione sul medico di medicina generale relativamente all'impiego dell'EBPM. È importante che nel momento in cui si trovi a utilizzarla disponga di una serie di informazioni quali la dose, il peso del paziente, la sua funzione renale, le indicazioni e la durata prevista del trattamento che dovrebbero essergli trasmesse, alla dimissione dall'ospedale, con la lettera di dimissione e che devono essere utilizzate per garantire la sicurezza dei dosaggi impiegati. Nel caso emerga una condizione che possa aumentare il rischio di sanguinamento, come ad esempio la compromissione della funzione renale, è importante un'indicazione che guidi nella valutazione del dosaggio. Nella gestione del paziente in terapia con EBPM il medico di medicina generale deve provvedere anche al monitoraggio della terapia e alla rivalutazione del rischio emorragico. Nel corso della terapia è perciò indicato ripetere a intervalli regolari l'emocromo con conta piastrini-

ca, la funzionalità renale e il dosaggio degli elettroliti. Sebbene si verifichi raramente, in particolare con le EBPM come enoxaparina, è infatti necessario diagnosticare tempestivamente un'eventuale trombocitopenia da eparina che, nel caso si verificasse, compare generalmente fra il 5° e il 21° giorno dall'inizio del trattamento. Il controllo degli elettroliti è invece utile per individuare l'eventuale sviluppo di un'iperpotassiemia, condizione che può presentarsi nel caso di trattamenti prolungati. Un'altra situazione che si verifica spesso nella pratica clinica quotidiana, e che quindi riguarda a pieno titolo la medicina generale, è rappresentata dalla necessità di ricorrere alla cosiddetta bridging therapy. È frequente infatti che i pazienti in trattamento anticoagulante orale con i classici farmaci anticoagulanti, warfarin o acenocumarolo, si trovino nella necessità di sospendere la terapia in previsione di un intervento odontoiatrico, piuttosto che di un intervento chirurgico minore o in vista dell'esecuzione di una procedura diagnostica, come una gastroscopia o una colonscopia. Il medico chiamato a decidere deve essere messo in grado di valutare il grado di rischio del paziente per scegliere la strategia più corretta da adottare nella singola situazione. Va sottolineato come il paziente che il medico di famiglia si trova di fronte nella vita reale e che deve trattare tenendo conto della sua complessità non sia il paziente selezionato dei trial clinici, ma una persona che spesso, oltre ad avere quel determinato problema, soprattutto se anziana, ha anche tutta una serie di altri problemi clinici ed è spesso in trattamento con diversi farmaci. Anche qui emerge l'importanza di un approfondimento di tipo formativo sia per mettere il medico nelle condizioni di inquadrare al meglio il paziente e il suo grado di rischio, sia per quanto riguarda per esempio le interazioni che una molecola come enoxaparina può avere con altri farmaci.

### Bibliografia

- Biggi F, Randelli F, Romanini E, et al. *Il consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in ortopedia e traumatologia*. Lo Scalpello 2012;26:160-70.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. *Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2012;141(Suppl 2):e419S-96.

## Aspetti regolatori dei biosimilari: Linee Guida EMA e il Secondo Concept Paper AIFA

Entela Xoxi

Former AIFA Registries Co-Ordinator; ALTEMS Researcher Contract consultant, Università Cattolica di Roma "Sacro Cuore"; Direttore Edra Health Policy and Strategy

Negli ultimi due decenni le biotecnologie hanno rivoluzionato lo scenario farmacologico per il trattamento di diverse malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico, fornendo così delle opzioni terapeutiche all'*Unmet Medical Need*. Dall'altra parte lo sviluppo clinico di tali prodotti è accompagnato da un importante investimento sia nelle fasi di ricerca e sviluppo, sia in quelle successive di definizione di prezzo e rimborsabilità da parte dei sistemi sanitari nazionali.

Un **biologico** è un prodotto il cui **principio attivo** è una sostanza prodotta, o estratta, da una fonte biologica e che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, e un rigoroso controllo del processo di produzione<sup>1</sup>. Secondo la definizione di medicinale biologico dell'*European Medicines Agency* (EMA): "*un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano, ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità*".

I medicinali biologici differiscono da quelli sintetizzati tramite le metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per diversi aspetti, tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, il profilo delle impurezze e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad es. differenti profili di glicosilazione). Mentre i medicinali tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi chimica, la maggior parte dei biologici, essendo prodotti tramite processi su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario per indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che "*il prodotto è il processo di produzione*"<sup>2</sup>. Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione. Per questo motivo le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza

dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da questo possono derivare.

Un **biosimilare**<sup>3</sup> invece è un prodotto simile a quello biologico già autorizzato, e che viene chiamato "prodotto medicinale di riferimento". Il principio attivo è un principio noto biologico e simile a quello del prodotto medicinale di riferimento. Per i due si prevede che abbiano lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia e che siano generalmente utilizzati di trattare nelle stesse condizioni di patologia.

Pur avendo accesso all'esatta sequenza di sequenze del DNA per il prodotto biologico di riferimento, è molto difficile replicare esattamente la sua struttura terminale (cioè le strutture terziarie e quaternarie), compresi i cambiamenti post-traduzionali, come la glicosilazione, e riprodurre esattamente il processo di fabbricazione. Di conseguenza, ciascun biosimilare, anche se strettamente simile al prodotto di riferimento, non raggiungerà mai il livello di identità (Tab. I).

**Nell'Unione Europea (UE), tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali biotecnologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA (European Medicines Agency) attraverso la procedura centralizzata;** di conseguenza l'AIC che ne deriva è valida in tutti gli Stati Membri (SM) dell'UE. Altri medicinali di origine biologica possono anche essere autorizzati con procedure nazionali direttamente dalle Autorità regolatorie dei singoli SM, sulla base degli stessi standard scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate presso EMA. Affinché tale procedura possa essere intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di AIC di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'AIC nell'Area Economica Europea (EAA) sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC. Un solo *originator* deve essere utilizzato negli studi comparativi al fine di poter disporre di dati facilmente comparabili e coerenti tra loro. Il principio attivo di un biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del biologico di riferimento, pertanto la documentazione che deve essere presentata per l'AIC è differente da quello di un prodotto generico<sup>4</sup> (non biologico).

La **normativa vigente** richiede che il programma di Ricerca e Sviluppo

<sup>1</sup> Directive 2001/83/EC, Annex 1, Part I, Section 3.2.1.1(b).

<sup>2</sup> Carson KL. *Flexibility. The guiding principle for antibody manufacturing*. Nat Biotechnol 2005;23:1054-8.

<sup>3</sup> EMA - *Guideline on Similar Biological Medicinal Products*. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf).

<sup>4</sup> Per i generici non biologici oltre ai dati completi sulla qualità del prodotto, è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 152 2003/63/EC, Ann I, P.II).

**Tabella I.**

Caratteristiche specifiche dei biosimilari \*.

|  |   |
|--|---|
| <b>Altamente simile al prodotto di riferimento</b>                                       | Il biosimilare ha proprietà fisiche, chimiche e biologiche molto simili a quelle del medicinale di riferimento. Potrebbero esserci differenze minime dal medicinale di riferimento che non sono clinicamente significative in termini di sicurezza o efficacia.   |
| <b>No differenze clinicamente significative comparato con il prodotto di riferimento</b> | Non sono previste differenze nelle performance cliniche. Gli studi clinici che supportano l'approvazione di un biosimilare confermano che eventuali differenze non avranno un effetto sulla sicurezza e sull'efficacia.   |
| <b>Variabilità del biosimilare mantenuti nei limiti rigorosi</b>                         | La minore variabilità è consentita solo quando le prove scientifiche dimostrano che non influisce sulla sicurezza e sull'efficacia del biosimilare. La gamma di variabilità consentita per un biosimilare è la stessa consentita tra i lotti del medicinale di riferimento. Questo risultato è ottenuto con un solido processo di fabbricazione per garantire che tutti i lotti del medicinale siano di comprovata qualità. |
| <b>Stessi standard rigorosi di qualità, sicurezza ed efficacia</b>                       | I biosimilari sono approvati secondo gli stessi severi standard di qualità, sicurezza ed efficacia che si applicano a qualsiasi altro medicinale.   |

\* *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission.*

(R&D) specifici e soprattutto dimostri la “biosimilarità” ovvero **comparabilità tra il prodotto biosimilare e il suo biologico di riferimento attraverso l’“esercizio di comparabilità”**. Ciò significa mettere insieme una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che parte con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e successivamente prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non-clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) in maniera da valutare l'efficacia a sicurezza del prodotto <sup>5</sup>. È incluso in questi studi la valutazione dell'immunogenicità. Lo scopo primario dell’“esercizio di comparabilità”, ovvero un confronto diretto “*testa a testa*” è la dimostrazione della *similarity throughout*: ciò viene fatto tramite studi disegnati ad hoc in modo tale da individuare le eventuali differenze tra il biosimilare e il suo biologico di riferimento: le differenze non devono risultare clinicamente rilevanti in termini di sicurezza ed efficacia.

**Un biosimilare autorizzato dall’EMA, o da qualsiasi altra Autorità Nazionale Europea, ha uno EU-Risk Management Plan (EU-RMP)**, approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato. I biosimilari, essendo prodotti che presentano gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali (ad es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento), i produttori sono tenuti a istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie sia in fase pre-autorizzativa sia durante quella del post-marketing. Ogni azienda farmaceutica è tenuta quindi a presentare, unitamente alla domanda di AIC, un piano di gestione del rischio (EU-RMP) che esplicita in dettaglio il sistema di gestione del rischio,

descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche di quello del corrispondente biologico di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell’AIC intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l’uso del medicinale, ivi compresa un’eventuale modificazione dell’efficacia nella pratica clinica. Inoltre, **la Direttiva 2010/84/EU 6 classifica i medicinali biologici e i biosimilari come “priorità” per le attività di farmacovigilanza e ne impone l’inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggio addizionale** <sup>7</sup>. La Rete Nazionale di Farmacovigilanza <sup>8,9</sup> rappresenta uno strumento fondamentale di implementazione della recente normativa europea.

I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. **L’estrapolazione <sup>10</sup> delle indicazioni è stata riconosciuta**

<sup>6</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_it.pdf).

<sup>7</sup> Sono sottoposti a monitoraggio addizionale tutti i nuovi medicinali autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; tutti i farmaci biologici, inclusi i vaccini e i prodotti derivati dal plasma, autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; i farmaci ai quali sia stata rilasciata un’autorizzazione condizionale (*Conditional approval*, dove il titolare dell’AIC deve fornire ulteriori dati circa il medicinale) oppure approvati in circostanze eccezionali (casi in cui persistono specifiche ragioni per cui il produttore non possa fornire un set completo di dati); medicinali per i quali le autorità competenti richiedono l’esecuzione di ulteriori studi, ad esempio sul loro utilizzo nel lungo termine o sugli effetti indesiderati rari osservati nel corso degli studi clinici. Qualsiasi farmaco, inoltre, può essere sottoposto a monitoraggio addizionale sulla base del parere del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).

<sup>8</sup> [www.aifa.gov.it/content/la-legislazione-di-farmacovigilanza](http://www.aifa.gov.it/content/la-legislazione-di-farmacovigilanza).

<sup>9</sup> [www.aifa.gov.it/content/farmacovigilanza-faq](http://www.aifa.gov.it/content/farmacovigilanza-faq).

<sup>10</sup> La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il biologico di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione del prodotto di riferimento approvato.

<sup>5</sup> Con riferimento, in particolare, ai dati di qualità, per il prodotto biosimilare devono essere dimostrati i requisiti previsti dal Modulo 3, come definiti dall’Allegato I alla Direttiva 2001/83/EC e ss.mm., nonché soddisfatti i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea Europea e ogni altro requisito addizionale previsto dalle linee EMA e ICH. Gli studi clinici che portano alla registrazione di un farmaco biosimilare sono consultabili sull’EPAR del farmaco stesso.

dall'EMA<sup>11</sup>, che afferma che: *“Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo”*.

Va altresì specificato che **tale estrapolazione non è automatica**. Il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità.

È chiaro che la commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai medicinali in due modi:

- rendere i biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati che determinano riduzione dei prezzi;
- contribuire al finanziamento di nuovi medicinali, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica come ricavato dei risparmi generati.

Il mercato europeo per i biosimilari è rilevante e in espansione, non solo per le aziende produttrici, ma soprattutto per i sistemi sanitari che sostengono i costi di tali prodotti. Tuttavia è da evidenziare che esistono notevoli differenze tra gli SM dell'UE. Il livello di penetrazione del biosimilare, ovvero il tasso del loro utilizzo, dipende sia dalle politiche di fissazione che dalla regolazione dei prezzi.

In Italia le procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità prevedono, in analogia alle procedure dei farmaci equivalenti o generici, che il prezzo dei prodotti biosimilari sia fissato, mediante una procedura negoziale condotta dall'AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001), a un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento<sup>12</sup>.

<sup>11</sup> [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf).

<sup>12</sup> Il Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158 coordinato con la Legge di conversione 8 novembre 2012, n. 189 aveva introdotto per i farmaci generici e biosimilari un meccanismo di riduzione automatica del prezzo e la garanzia della medesima classificazione di rimborsabilità degli originatori, laddove tali riduzioni di prezzo risultassero convenienti per il SSN. Il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013 aveva poi definito i *Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari* (pubblicato su GU n. 131 del 6 giugno 2013), individuando le riduzioni convenienti per il SSN. Successivamente la sentenza del TAR Lazio, sez. III Quater, n. 3803/2014 resa su ricorso ha annullato il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013.

Per i biosimilari, come anche per i medicinali equivalenti o generici, l'argomento della sostituibilità rappresenta un aspetto importante. A tal proposito si riportano le definizioni sul concetto di *“intercambiabilità”* e della *“sostituibilità”* nella pratica clinica (Rif. 2° Concept Paper AIFA). *Intercambiabilità*: il prodotto farmaceutico è intercambiabile se: *“un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito a esso nella pratica clinica”* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006). L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione *Biosimilars Consensus Information Paper*).

*Sostituibilità*: si fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità. La *sostituibilità automatica* (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

**La normativa europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti SM autonomia decisionale e legislativa in materia.** Tuttavia, l'EMA ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).

In Italia **la posizione dell'AIFA**<sup>13</sup> *“ chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità automatica. Pur considerando che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, l'AIFA considera che i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico.*

*L'Agenzia si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati dal suo 2° Concept Paper, nonché di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche in relazione al tempo di commercializzazione dei medicinali interessati, alle evidenze scientifiche acquisite, al numero di pazienti trattati nella pratica clinica, agli PSUR presentati all'EMA, agli studi PAES e PASS, e alle informazioni estrapolabili da eventuali registri”*.

<sup>13</sup> [www.aifa.gov.it/content/consultazione-pubblica-sul-secondo-concept-paper-aifa-sui-%E2%80%9Cfarmaci-biosimilari%E2%80%9D](http://www.aifa.gov.it/content/consultazione-pubblica-sul-secondo-concept-paper-aifa-sui-%E2%80%9Cfarmaci-biosimilari%E2%80%9D)

## L'enoxaparina come biosimilare: il processo approvativo

Giovanni Di Perri

Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Mediche, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

### Introduzione

L'enoxaparina è compresa fra le eparine a basso peso molecolare (EBPM) e rappresenta storicamente un'evoluzione nella farmacologia antitrombotica rispetto all'eparina non frazionata. Rispetto a quest'ultima, le EBPM presentano una maggiore biodisponibilità, una prolungata emivita di eliminazione (compatibile con la monosomministrazione quotidiana) e un ridotto legame proteico, hanno una ridotta interferenza piastrinica (con minore attivazione piastrinica), esercitano un'azione inibente maggiore sul fattore Xa rispetto alla trombina, a cui corrisponde un minor rischio di eventi emorragici. Da rilevare inoltre come le EBPM determinino una minore attivazione osteoclastica e, in una prospettiva di uso cronico, un minor rischio di osteoporosi<sup>1-3</sup>.

### Caratteristiche produttive di un biosimilare

L'eparina viene ottenuta mediante un processo di estrazione dai tessuti mucosi dell'intestino del maiale e chimicamente è strutturata in catene di glicosaminoglicani costituite da circa 40 unità monosaccaridiche. La denominazione di eparine frazionate o a basso peso molecolare è giustificata dalla ridotta lunghezza delle catene glicosaminoglicaniche, composte da un valore medio di unità monosaccaridiche di 15 anziché di 40, il che condiziona appunto un peso molecolare intorno ai 4500 dalton, di fatto ben inferiore ai 12.000 dalton dell'eparina non frazionata<sup>4</sup>. A partire dall'eparina standard, l'EBPM viene ottenuta grazie a processi di scissione di natura chimico-enzimatica. La metodologia produttiva delle eparine è quindi quella di un cosiddetto farmaco biologico, ovvero di un processo che si avvale della biosintesi delle molecole a partire da cellule vive e ciò rappresenta una considerazione importante laddove si considera lo standard qualitativo necessario da rispettare nell'intero iter produttivo, ivi compresa la stessa produzione di biosimilari. Nell'evoluzione della farmaceutica, la definizione dei biosimilari è di fatto un'acquisizione relativamente recente. A titolo esemplificativo si consideri come in Italia, non più tardi del 2016, erano ancora soltanto sette le molecole in commercio classificabili fra i biosimilari, ovvero epoetine, filgrastim, somatropina, follicolina alfa, infliximab, insulina glargine ed etanercept<sup>5</sup>.

In termini semplici si può quindi affermare che un biosimilare rappresenta la replica di un farmaco biologico. Per farmaco biologico s'intende innanzitutto un preparato molecolare complesso, a base proteica, ottenuto a partire da sistemi cellulari viventi e non da processi più facilmente standardizzabili di sintesi chimica. Un secondo punto che qualifica il farmaco biologico è l'estrema selettività del meccanismo d'azione, quest'ultimo definibile in termini strettamente molecolari. Se vogliamo l'esempio degli anticorpi monoclonali rappresenta fedelmente la definizione di farmaco biologico, in quanto dotato di un meccanismo d'azione teso a interferire su una singola e specifica tappa di un altrettanto specifico processo fisiopatologico. E

in tal senso vale ovviamente l'esempio delle stesse EBPM. Se vogliamo, la sintesi di un farmaco biologico rappresenta il punto di arrivo e la traduzione in terapia medica di conoscenze maturate a livello biomolecolare sul meccanismo di genesi di determinati disordini o malattie. La replica di un farmaco biologico è tesa quindi a produrre un farmaco biosimilare dotato delle stesse caratteristiche di efficacia e tollerabilità già note per la molecola originale.

L'avvento dei biosimilari rappresenta un fenomeno di crescita del mercato farmaceutico in grado di associare convenienza e garanzia qualitativa. Un aspetto di ordine tecnico che giustifica in particolare il riferimento alla garanzia qualitativa ci viene dalla visione analitica della serie consecutiva di processi necessari alla produzione e all'approvazione di un farmaco biosimilare. Un confronto utile in tal senso è quello che fa riferimento ai farmaci definiti come "equivalenti", ovvero farmaci che rappresentano la replica di farmaci originali ottenuti per sintesi chimica. Quest'ultimi hanno un iter approvativo molto più semplice, nel quale il processo principale e sostanzialmente unico che viene richiesto è la prova di bioequivalenza. Si tratta sostanzialmente di uno studio di farmacocinetica su volontari sani, nel quale si ricerca una variazione parametrica generalmente non superiore o non inferiore al 20%. Nel caso dei biosimilari invece i passaggi da soddisfare sono molteplici e di fatto strutturalmente e numericamente non molto distanti dagli stessi passaggi necessari per l'approvazione del farmaco biologico originale. In particolare, in sequenza occorre fornire prove esaustive circa la natura molecolare del preparato, occorre dimostrare comparativamente su specifici sistemi biologici la natura della sua azione biologica, in sistemi in vitro occorre infatti saggiare l'attività specifica della molecola, quindi gli studi di relazione dose/effetto (farmacocinetica/farmacodinamica, Pk/PD) relativi non solo all'attività terapeutica ma anche in ambito tossicologico. Quindi gli studi clinici, di fase I, ma anche, secondo le specifiche circostanze e caratteristiche del biosimilare in sviluppo, eventualmente studi di fase III, vale a dire sperimentazioni cliniche di confronto con la molecola originale. È inoltre importante rilevare come, nella natura stessa del processo produttivo, possono presentarsi nel prodotto finale eventuali impurità (nel caso delle EBPM si tratta per lo più di glicosaminoglicani accessori), la cui presenza non influisce sull'efficacia terapeutica e non altera il profilo di sicurezza del preparato. Di fatto si tratta della stessa variabilità spontanea che può essere rilevata fra partite produttive diverse dello stesso farmaco biologico originale.

L'effettuazione di questi processi sequenziali è disciplinata da rigorose procedure di selezione e controllo della strutturazione tecnico-funzionale delle industrie produttrici di biosimilari, che avviene sia a livello sovranazionale da parte di organismi regolatori (e.g. EMA), sia a livello delle opportune competenze nazionali. Ciò configura una garanzia qualitativa che qualifica non solo il farmaco biosimilare stesso, ma anche la qualità dell'intero percorso di sviluppo<sup>6</sup>.

## Conclusioni

Le EBPM hanno progressivamente occupato, all'interno dell'ambito della terapia antitrombotica, lo spazio terapeutico inizialmente d'apannaggio dell'eparina. Ciò soprattutto in funzione della maneggevolezza e quindi della semplicità di gestione, ivi compresa la ridotta necessità di monitoraggio laboratoristico<sup>2-3</sup>. Per quanto riguarda l'enoxaparina le indicazioni comprendono il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) in presenza o meno di embolia polmonare, il trattamento di patologie coronariche (angina instabile, infarto del miocardio non-Q – unitamente a acido acetilsalicilico – o infarto con tratto ST sopraslivellato), la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti che affrontano interventi chirurgici e in pazienti non chirurgici a rischio di TVP e la prevenzione degli episodi di coagulazione durante lo svolgimento della terapia emodialitica.

Si tratta di un farmaco caratterizzato quindi da una lunga storia di affidabilità, il cui spazio terapeutico è rimasto sostanzialmente conservato nonostante i rilevanti progressi avvenuti nella farmacopea anticoagulante. Ciò è anche testimoniato dal fatto che l'enoxaparina si attesta alla 12<sup>a</sup> posizione fra i principi attivi maggiormente prescritti in Italia. L'avvento in questo specifico ambito dei biosimilari potrà offrire la stessa qualità di prodotto terapeutico a costi progressivamente inferiori, procurando di fatto un vantaggio nella direzione di una migliore sostenibilità del sistema sanitario nazionale, gravato in prospettiva da una

popolazione in progressivo invecchiamento. In questo senso, in un'ottica specialistica, è opportuno segnalare come il rischio di allettamento prolungato aumenti non solo per le patologie tipicamente associate all'avanzare dell'età, classificabili soprattutto nell'area cardiovascolare, respiratoria, neurologica e metabolica, ma anche per le patologie infettive, tipicamente insistenti nel paziente anziano affetto da comorbidità croniche invalidanti, il cui allettamento può appunto prolungarsi per l'insorgenza di infezioni nosocomiali.

## Bibliografia

- 1 Eikelboom JW, Weitz JI. *New anticoagulants*. *Circulation* 2010;121:1523-32.
- 2 Bonaca MP, Steg PG, Feldman LJ, et al. *Antithrombotics in acute coronary syndromes*. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:969-84.
- 3 Tapson VF. *Acute pulmonary embolism*. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
- 4 Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, et al. *Anticoagulants: a review of the pharmacology, dosing and complications*. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2013;1:83-97.
- 5 [www.aboutpharma.com/blog/2017/12/20/biosimilari-mercato-crecita](http://www.aboutpharma.com/blog/2017/12/20/biosimilari-mercato-crecita).
- 6 European Medicines Agency. *Similar biological medicinal products (overarching guideline)*. CHMP/437/04 Rev. 1.

## Impatto economico dei biosimilari nel contesto italiano

Francesco Saverio Mennini

Direttore Centro Ricerche di Valutazione Economica e HTA (EEHTA) del CEIS, Facoltà di Economia e Scienze, Università Tor Vergata, Roma

Entro il 2018 scadranno dal brevetto almeno 45 farmaci biotech, per un fatturato mondiale di 58 miliardi di dollari. Parallelamente è in fase di registrazione o sviluppo clinico un vasto numero di altri prodotti: nel prossimo futuro i biologici costituiranno perciò una quota significativa del mercato farmaceutico, con conseguente impatto in termini di spesa. Si comprende dunque come il ricorso al biosimilare potrà sempre di più rappresentare uno strumento in grado di aiutare i sistemi sanitari a controllare la sostenibilità della spesa farmaceutica garantendo, allo stesso tempo, trattamenti efficaci ai pazienti coinvolti.

In termini strettamente economici, attualmente il mercato dei biosimilari in Europa supera i 43 miliardi di euro, con un tasso di crescita CAGR (*Compounded Average Growth Rate*) che negli ultimi anni è stato pari al 7%. Inoltre, sempre con riferimento all'Europa, è importante sottolineare come oggi l'80% del mercato dei biosimilari circoli nell'Unione Europea rappresentando, inequivocabilmente, un importante volano economico in termini di nuovi investimenti, oltre che di impatto occupazionale.

Per quanto attiene il nostro Paese, è utile sottolineare come, a oggi, la prima generazione di farmaci biologici stia raggiungendo, o abbia già raggiunto, la scadenza brevettuale e come un gran numero di biosimilari si stia affacciando nel mercato farmaceutico italiano.

L'Italia è, infatti, tra i primi Paesi Europei in termini di penetrazione che è pari al 34% a valore considerando tutti i biosimilari attualmente in commercio; il tutto accompagnato anche da una crescita costante ed evidente.

Di conseguenza, è prevedibile che l'arrivo di ulteriori biosimilari possa generare costanti e importanti risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), offrendo così la possibilità di estendere l'accesso a terapie molto efficaci a un maggior numero di pazienti e liberando un maggior quantitativo di risorse economiche da reinvestire in innovazione.

Ma a quanto ammonterebbe il risparmio atteso nei prossimi anni da parte del SSN Italiano grazie all'introduzione dei biosimilari e, nello specifico, di Inhixa?

In un recente *Position Paper* licenziato da AIFA sui biosimilari si precisa che, sebbene la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimanga una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore, i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naïve".

È pertanto possibile stimare che l'arrivo sul mercato di Inhixa® avrà

sin da subito un significativo impatto in termini di risparmio per il SSN. Partendo da questi dati e stimando una penetrazione di Inhixa® al prezzo proposto nel 15% del mercato per il primo anno di commercializzazione, nel 25% nel secondo e nel 40% nel terzo anno, è possibile stimare un risparmio a carico del SSN (calcolato raffrontando i prezzi Ex Factory netti dei due prodotti) pari a 5,1 milioni nel primo anno, a 8,2 milioni nel secondo anno e a 13,6 milioni nel terzo anno, con una riduzione di spesa a tendere di oltre 34 milioni di euro e con la possibilità di estendere l'accesso a questa terapia efficace a un maggior numero di pazienti e di disporre di un maggior quantitativo di risorse economiche da reinvestire in innovazione.

Le previsioni contenute in questa valorizzazione sono in linea con quanto sta accadendo in relazione a biosimilari impiegati nel trattamento di altre patologie e presenti sul mercato a partire dal 2015, come documentato da un recente studio<sup>1</sup> che dimostra come dal 2017 in poi si prevede una penetrazione del biosimilare che potrebbe variare tra un minimo (media ponderata per molecola) del 34% a un massimo del 61% sul totale pazienti trattati in Italia. Al 2020 la spesa per i pazienti trattati con i farmaci in analisi si potrebbe ridurre di una cifra compresa tra i 131 e i 275 milioni di euro in un anno, a seconda dello scenario in analisi. Complessivamente, al 2020 si è stimato che i risparmi cumulati saranno tra i 351 e i 755 milioni di euro.

In conclusione, i biosimilari rappresentano uno strumento per liberare risorse a supporto di terapie innovative, ma devono essere usati con piena consapevolezza, criterio e con le necessarie attenzioni per poter gestire al meglio le risorse economiche in questo campo.

Nel caso specifico del biosimilare di enoxaparina, inoltre, non è da trascurare l'impatto anche in termini organizzativi e gestionali e di modalità di dispensazione. Infatti, nel caso specifico si può ipotizzare un coinvolgimento importante della medicina generale, che potrà permettere anche un accesso più rapido a una terapia efficace con evidenti ricadute positive in termini di miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Mennini FS, Cicchetti A. *Modello impatto di spesa dei biosimilari*. Convegno Nazionale SiHTA 2017 e Convegno Nazionale AIES 2017. *Biotech e Biosimilari. La democrazia della salute e il sostegno all'innovazione*. Workshop su Biotecnologie e Biosimilari, Roma, 6 dicembre 2017. *Sostenibilità delle innovazioni farmacologiche: i biosimilari*. GISEA/OEG International Symposium 2017, Ferrara 3 marzo 2017.



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## INHIXA 2.000 UI

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 10.000 UI/ml (100 mg/ml)  
Una siringa preriempita contiene 2.000 UI antiXa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 20 mg) in 0,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione in siringa preriempita.

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

## 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

- Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.
- Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.
- Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.
- Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.
- Sindrome coronarica acuta:
  - Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza soprassollamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
  - Trattamento dell'infarto miocardico acuto con soprassollamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## POSOLOGIA

• **Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto**

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- *Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato*, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2.000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea (SC). L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2.000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato. Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.
- *Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico*, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4.000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preope-

rioratoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.

- Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
- Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

• **Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici**

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4.000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

• **Trattamento della TVP e dell'EP**

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna. Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca). Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere avviata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

• **Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi**

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice. Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg). Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

• **Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI**

- *Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI*, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione SC, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastriatica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni. L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- *Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI*, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso (EV) di 3.000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 10.000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi SC). In con-

comitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastriatica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.

- Per il dosaggio nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
- Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica SC è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione EV in bolo.

• **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

• **Anziani**

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo EV iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 7.500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione SC, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC per le dosi restanti). Per il dosaggio nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

• **Compromissione epatica**

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

• **Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) Compromissione renale grave**

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina  $< 15$  ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

**Tabella posologica per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min).**

| Indicazioni  | Regime posologico   |
|--|---|
| Profilassi del tromboembolismo venoso  | 2.000 UI (20 mg) per iniezione SC una volta al giorno   |
| Trattamento della TVP ed EP  | 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno   |
| Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI                  | 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno   |
| Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni | 1 x 3.000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore |
| Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni | Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore    |

Gli adeguamenti delle dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

## Compromissione renale da lieve a moderata

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

## MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Inhixa non deve essere somministrato per via intramuscolare.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione SC.

- Per l'infarto miocardico acuto STEMI, il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione EV in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione SC.
- Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita è pronta per l'uso.

Si consiglia l'uso di una siringa da tuberculina o equivalente quando si utilizzano fiale o flaconcini multidose per aspirare con precisione il volume appropriato di farmaco.

### • **Tecnica di iniezione SC**

L'iniezione SC deve essere condotta preferibilmente con il paziente in posizione supina. Enoxaparina sodica è somministrata per iniezione SC profonda. Quando si utilizzano le siringhe preriempite, non espellere l'aria presente nella siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di farmaco. Se la quantità di farmaco da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. Si prega di notare che in alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Non strofinare il sito di iniezione dopo la somministrazione.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel "Foglio illustrativo: informazioni per il paziente", incluso nella confezione di questo medicinale.

### • **Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI)**

Per l'infarto miocardico acuto STEMI, il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione EV in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione SC.

Per le iniezioni EV in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita. Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea EV. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri farmaci. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri farmaci, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione fisiologica o di destrosio prima e dopo il bolo EV di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del farmaco. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con la normale soluzione salina (0,9%) o con destrosio al 5% in acqua.

### **Bolo iniziale di 3.000 UI (30 mg)**

Per il bolo EV iniziale di 3.000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, espellere il volume eccessivo e conservare solo 3.000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3.000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea EV.

### **Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose SC di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino**

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo EV aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg). Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il farmaco a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6.000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con soluzione salina normale (0,9%) o di destrosio al 5% in acqua] come segue.

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e scartare il liquido. Iniettare il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6.000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea EV.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [Volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

### **Volume da iniettare nella linea EV una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).**

| Peso [Kg] | Dose richiesta<br>30 UI/kg<br>(0,3 mg/kg) |      | Volume da<br>iniettare della<br>soluzione diluita<br>a concentrazione<br>finale di 300 UI<br>(3 mg/ml) |
|-----------|---|------|--|
|           | UI  | [mg] |  |
| 45        | 1350                                      | 13,5 | 4,5  |
| 50        | 1500                                      | 15   | 5  |
| 55        | 1650                                      | 16,5 | 5,5  |
| 60        | 1800                                      | 18   | 6  |
| 65        | 1950                                      | 19,5 | 6,5  |
| 70        | 2100                                      | 21   | 7  |
| 75        | 2250                                      | 22,5 | 7,5  |
| 80        | 2400                                      | 24   | 8  |
| 85        | 2550                                      | 25,5 | 8,5  |
| 90        | 2700                                      | 27   | 9  |
| 95        | 2850                                      | 28,5 | 9,5  |
| 100       | 3000                                      | 30   | 10   |
| 105       | 3150                                      | 31,5 | 10,5   |
| 110       | 3300                                      | 33   | 11   |
| 115       | 3450                                      | 34,5 | 11,5   |
| 120       | 3600                                      | 36   | 12   |
| 125       | 3750                                      | 37,5 | 12,5   |
| 130       | 3900                                      | 39   | 13   |
| 135       | 4050                                      | 40,5 | 13,5   |
| 140       | 4200                                      | 42   | 14   |
| 145       | 4350                                      | 43,5 | 14,5   |
| 150       | 4500                                      | 45   | 15   |

### • **Iniezione nella linea arteriosa**

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

## PASSAGGIO DA ENOXAPARINA A ANTICOAGULANTI ORALI

### • **Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)**

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalized Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

### • **Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)**

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC. Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

## SOMMINISTRAZIONE IN ANESTESIA SPINALE/EPIDURALE O PUNTURA LOMBARE

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

### • **Ai dosaggi usati per la profilassi**

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/posizionamento del catetere o almeno 24 ore per la rimozione del catetere.

La somministrazione di enoxaparina sodica 2.000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

### • **Alle dosi usate per il trattamento**

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/posizionamento del catetere o almeno 48 ore per la rimozione del catetere.

I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

## 4.3 Controindicazioni

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni artero-venose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### • **Generale**

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono

nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nel dosaggio, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

- **Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (>100 giorni)**

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni. Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

- **Monitoraggio della conta piastrinica**

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Essa, generalmente, compare dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica. In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

- **Emorragia**

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

- **Analisi di laboratorio**

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

- **Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare**

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o perma-

nente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4.000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di farmaci aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti- infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con un'anamnesi di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

- **Necrosi cutanea/vasculite cutanea**

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

- **Procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea**

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, aderire strettamente agli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione EV/SC di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

- **Endocardite batterica acuta**

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

- **Protesi valvolari cardiache meccaniche**

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi.

Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

- **Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche**

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1

mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

- **Anziani**

Agli intervalli di dosaggio profilattico nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dosaggio terapeutico i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche.

Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

- **Compromissione renale**

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della posologia per i dosaggi terapeutici e di profilassi (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

- **Compromissione epatica**

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

- **Pazienti a basso peso corporeo**

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non modificate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

- **Pazienti obesi**

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

- **Iperkaliemia**

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, portando a iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5).

Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

- **Tracciabilità**

Le EBPM sono prodotti medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità delle EBPM, si raccomanda agli operatori sanitari di registrare la denominazione commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato nella cartella clinica del paziente.

**Contenuto di sodio.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### USO CONCOMITANTE NON RACCOMANDATO

- **Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4)**

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di avviare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplasi, reteplasi, streptochinasi, tenecteplasi, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

##### USO CONCOMITANTE CON CAUTELA

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica.

- **Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio**

- Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardio-protezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
- Destrano 40,
- Glucocorticoidi sistemici.

- **Medicinali che aumentano i livelli di potassio**

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### • Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre.

Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità.

Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico.

Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non gravide, eccetto quello osservato in donne gravide con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

##### • Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta immo-dificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso.

L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. InhiXapud può essere utilizzato durante l'allattamento.

##### • Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### RIASSUNTO DEL PROFILO DI SICUREZZA

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15.000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1.776 per la profilassi della trombosi venosa profonda dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1.169 per la

profilassi della trombosi venosa profonda in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1.578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10.176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della trombosi venosa profonda dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4.000 UI (40 mg) per iniezione SC una volta al giorno.

Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3.000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

##### TABELLA RIASSUNTIVA DELLE REAZIONI AVVERSE

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\*indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

- **Disturbi del sistema emolinfopoietico**
  - Comuni: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia,
  - Rari: Eosinofilia\*
  - Rari: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).
- **Disturbi del sistema immunitario**
  - Comuni: Reazione allergica
  - Rari: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*
- **Patologie del sistema nervoso**
  - Comuni: Cefalea\*

##### • Disturbi vascolari

- Rari: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

##### • Patologie epatobiliari

- Molto comuni: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)
- Non comuni: Lesione epatocellulare\*
- Rari: Danno epatico colestatico\*

##### • Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Comuni: Orticaria, prurito, eritema
- Non comuni: Dermatite bollosa
- Rari: Alopecia\*
- Rari: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).
- Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina sodica). Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

##### • Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

- Rari: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi).

##### • Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Comuni: Ematomi nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, altre reazioni nel sito di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione).
- Non comuni: irritazione locale; necrosi cutanea nel sito di iniezione.

##### • Esami diagnostici

- Rara: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### DESCRIZIONE DI REAZIONI AVVERSE SELEZIONATE

###### • Emorragie

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici). Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di farmaci che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

| Classificazione per sistemi e organi          | Profilassi in pazienti chirurgici   | Profilassi in pazienti non chirurgici | Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)           | Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q | Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST        |
|---|---|---------------------------------------|---|---|--|
| Disturbi del sistema circolatorio e linfatico | <b>Molto comuni:</b> Emorragia*<br><b>Rari:</b> Emorragia retro-peritoneale | <b>Comuni:</b> Emorragia*             | <b>Molto comuni:</b> Emorragia*<br><b>Non comuni:</b> Emorragia intracranica, emorragia retro-peritoneale | <b>Comuni:</b> Emorragia*<br><b>Rari:</b> Emorragia retro-peritoneale       | <b>Comuni:</b> Emorragia*<br><b>Non comuni:</b> Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale |

\*: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

##### • Trombocitopenia e trombocitosi

| Classificazione per sistemi e organi          | Profilassi in pazienti chirurgici  | Profilassi in pazienti non chirurgici | Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP) | Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q | Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST                       |
|---|--|---------------------------------------|---|---|---|
| Disturbi del sistema circolatorio e linfatico | <b>Molto comuni:</b> Trombocitosi <sup>§</sup><br><b>Comuni:</b> Trombocitopenia | <b>Non comuni:</b> Trombocitopenia    | <b>Molto comuni:</b> Trombocitosi <sup>§</sup><br><b>Comuni:</b> Trombocitopenia                | <b>Non comuni:</b> Trombo-citopenia   | <b>Comuni:</b> Trombocitosi <sup>§</sup><br>Trombocitopenia<br><b>Molto rari:</b> Trombocitopenia immunoallergica |

<sup>§</sup>: Aumento delle piastrine  $> 400$  G/L.

## • Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

## • Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

### • Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via EV, extracorporea o SC può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

### • Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione EV lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'attività anticoagulante determinata da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima della somministrazione di protamina o se è stato stabilito che è necessaria una seconda dose di protamina, si può utilizzare un'infusione di 0,5 mg di protamina per 1 mg di enoxaparina sodica.

Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici - Eparinici. Codice ATC: B01A B05  
Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

### • Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4.500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è il sale di sodio.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti- infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici.

Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivi di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

### • Efficacia e sicurezza clinica

#### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica  
In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4.000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4.000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n =

89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo.

Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

|   | Enoxaparina sodica<br>4.000 UI (40 mg)<br>in un'unica<br>somministrazione<br>giornaliera per iniezione<br>SC n (%) | Placebo<br>una volta<br>al giorno<br>per iniezione<br>SC n (%) |
|---|--|--|
| Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata | 90 (100)   | 89 (100)   |
| Totale TEV  | 6 (6,6)  | 18 (20,2)  |
| • Totale TVP (%)                                    | 6 (6,6)*   | 18 (20,2)  |
| • TVP prossimale (%)                                | 5 (5,6)*   | 7 (8,8)  |

\*Valore p vs. placebo = 0,008; \*Valore p vs. placebo = 0,537.

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4.000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4.000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4.000 UI (40 mg) per via SC] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni.

È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati monitorati per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana.

I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

#### Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione SC verso placebo nella TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per  $\leq 3$  giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età  $\geq 75$  anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1.102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1.073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4.000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

|  | Enoxaparina sodica<br>2.000 UI (20 mg)<br>per via SC<br>una volta al<br>giorno n (%) | Enoxaparina sodica<br>4.000 UI (40 mg)<br>per via SC<br>una volta<br>al giorno n (%) | Placebo<br>n (%) |
|--|--|--|------------------|
| Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta | 287 (100)  | 291 (100)  | 288 (100)        |
| TEV totale (%)   | 43 (15,0)  | 16 (5,5)*  | 43 (14,9)        |
| • Totale TVP (%)   | 43 (15,0)  | 16 (5,5)   | 40 (13,9)        |
| • TVP prossimale (%)   | 13 (4,5)   | 5 (1,7)  | 14 (4,9)         |

TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica;

\*Valore p rispetto al placebo = 0,0002.

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4.000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2.000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4.000 UI (40 mg).

#### Trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo EV (5.000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi).

Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'avvio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico.

Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

|  | Enoxaparina sodica 150 UI<br>(1,5 mg/kg)<br>per iniezione SC<br>una volta<br>al giorno<br>n (%) | Enoxaparina sodica 100 UI<br>(1 mg/kg)<br>per iniezione SC<br>due volte<br>al giorno<br>n (%) | Terapia<br>con eparina<br>EV<br>corretta<br>in base<br>all'aPTT<br>n (%) |
|--|---|---|--|
| Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP | 298 (100)   | 312 (100)   | 290 (100)  |
| TEV totale (%)                                   | 13 (4,4)*   | 9 (2,9)*  | 12 (4,1)   |
| • Solo TVP (%)                                   | 11 (3,7)  | 7 (2,2)   | 8 (2,8)  |
| • TVP prossimale (%)                             | 9 (3,0)   | 6 (1,9)   | 7 (2,4)  |
| • EP (%)   | 2 (0,7)   | 2 (0,6)   | 4 (1,4)  |

TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP);

\*Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:

- enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5);

- enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

#### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza soprasistolamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3.171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg)

per iniezione SC ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).

Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione SC fosse più frequente.

#### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con soprassivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20.479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo EV da 3.000 UI (30 mg) più una dose SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina per un minimo di 30 giorni.

La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata modificata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni SC di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4.716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il farmaco in studio in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo EV di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.

Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 percento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 percento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 percento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 percento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, anamnesi di diabete, anamnesi di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il farmaco in studio.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 percento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 percento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

#### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4.000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

##### • Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione SC singola e ripetuta e dopo singola somministrazione EV. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

##### • Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione SC, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%. Possono essere utilizzati dosi e formulazioni e regimi di somministrazione diversi.

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione SC di dosi rispettivamente di 2.000 UI, 4.000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via EV di 3.000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml ( $n = 16$ ), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione SC ripetuta di regimi di 4.000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione SC ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati. La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni SC ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione SC è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

##### • Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

##### • Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfeazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

##### • Eliminazione

Enoxaparina sodica è un farmaco con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 l/h dopo un'iniezione EV di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose SC, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

##### • Popolazioni speciali

###### Anziani

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale.

Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Compromissione epatica

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4.000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII conseguente a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

#### Compromissione renale

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa.

L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi SC ripetute di 4.000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi SC ripetute di 4.000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Emodialisi

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose EV di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

#### Peso

Dopo somministrazione SC ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta.

La clearance corretta per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione SC.

In caso di somministrazione di una dose non corretta per il peso, è stato osservato dopo una singola dose SC di 4.000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso ( $< 45$  kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso ( $< 57$  kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati concomitantemente.

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di effetti avversi a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità SC di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità SC ed EV di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi SC di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi SC fino a 20 mg/kg/die.

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

##### 6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

##### 6.2 Incompatibilità

###### Iniezione sottocutanea

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

###### Iniezione endovenosa (in bolo)

(solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto)

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con normale soluzione salina (0,9%) o con destrosio al 5% in acqua (vedere paragrafo 4.2).

### 6.3 Periodo di validità

Siringa preriempita  
3 anni

Medicinale diluito con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione o glucosio 5% 8 ore

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,2 ml di soluzione in:

- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo blu di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago; o
- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di polycarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 1, 2, 6 e 10 siringhe preriempite,
- 2, 6, 10, 20 e 90 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago,
- 2 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEMPITA

##### • Come fare da solo un'iniezione di Inhixa

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato su come fare. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

##### Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il medicinale all'interno sia una soluzione limpida. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nell'aspetto del medicinale.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli l'addome per vedere se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante; se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dello stomaco. Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sullo stomaco, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

##### Istruzioni su come iniettarsi Inhixa

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. Una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o un letto con molti cuscini è l'ideale.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dello stomaco. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.  
**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dello stomaco, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.
- 4) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

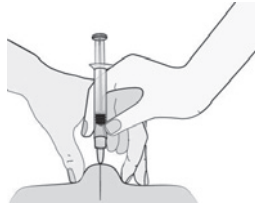


Non prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione per liberarsi delle bolle d'aria. Ciò può portare a una perdita di medicinale. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 5) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.

**Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 6) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.



- 7) Prema sullo stantuffo col dito. In questo modo il medicinale raggiungerà il tessuto grasso dello stomaco. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.
- 8) Rimuova l'ago tirandolo fuori diritto.



Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.

- 9) Getti la siringa usata con la sua bustina protettiva nel cestino per oggetti appuntiti adeguato. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo dia al medico o all'infermiere domiciliare perché lo smaltiscano. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

##### • Come fare da solo un'iniezione di Inhixa

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago.

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato su come fare. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

##### Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il medicinale all'interno sia una soluzione limpida. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nell'aspetto del medicinale.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli l'addome per vedere se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante; se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dello stomaco. Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sullo stomaco, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

##### Istruzioni su come iniettarsi Inhixa

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.

- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. Una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o un letto con molti cuscini è l'ideale.

- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dello stomaco. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dello stomaco, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

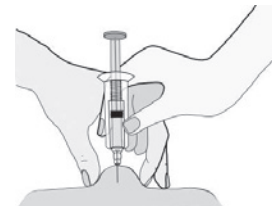


Non prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione per liberarsi delle bolle d'aria. Ciò può portare a una perdita di medicinale. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 5) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.

**Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 6) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.



- 7) Prema sullo stantuffo col dito. In questo modo il medicinale raggiungerà il tessuto grasso dello stomaco. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.

- 8) Rimuova l'ago tirandolo fuori diritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.

- 9) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



- 10) Getti la siringa usata con la sua bustina protettiva nel cestino per oggetti appuntiti adeguato. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

Quando il contenitore è pieno, lo dia al medico o all'infermiere domiciliare perché lo smaltiscano. Non lo metta tra i rifiuti domestici.

**Come fare da solo un'iniezione di inhixa**

La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive al fine di proteggerla dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato su come fare. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

**Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il medicinale all'interno sia una soluzione limpida. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nell'aspetto del medicinale.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli l'addome per vedere se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante; se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dello stomaco. Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sullo stomaco, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

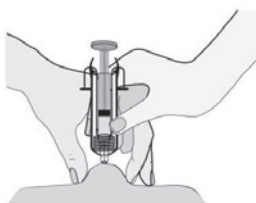
**Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. Una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o un letto con molti cuscini è l'ideale.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dello stomaco. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.  
**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro destro dello stomaco, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.
- 4) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

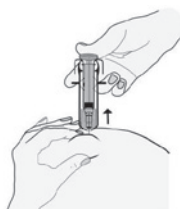


Non preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione per liberarsi delle bolle d'aria. Ciò può portare a una perdita di medicinale. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 5) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.  
**Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**
- 6) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.

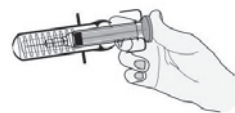


- 7) Prema sullo stantuffo col dito. In questo modo il medicinale raggiungerà il tessuto grasso dello stomaco. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.
- 8) Rimuova l'ago tirandolo fuori diritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.

- 9) Rilasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato in posizione.



- 10) Getti la siringa usata con la sua bustina protettiva nel cestino per oggetti appuntiti adeguato. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.  
**Quando il contenitore è pieno, lo dia al medico o all'infermiere domiciliare perché lo smaltiscano. Non lo metta tra i rifiuti domestici.** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Europe AB  
Kåbovägen 32  
75236 Uppsala  
Svezia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/001  
EU/1/16/1132/002  
EU/1/16/1132/011  
EU/1/16/1132/012  
EU/1/16/1132/021  
EU/1/16/1132/023  
EU/1/16/1132/033  
EU/1/16/1132/034  
EU/1/16/1132/051  
EU/1/16/1132/053  
EU/1/16/1132/054

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

05/02/2018  
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

| "Classe A"<br>"Ricetta Ripetibile" |                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Linea Inhixa                       | PP AL NETTO DEGLI SCONTI DI LEGGE |
| CLASSE A/RR                        | 2 ■■■ 10 ■■■                      |
| <b>2.000 UI</b> (20 mg)/0,2 ml     | 4,47 € 21,26 €                    |
| <b>4.000 UI</b> (40 mg)/0,4 ml     | 8,07 € 40,32 €                    |
| <b>6.000 UI</b> (60 mg)/0,6 ml     | 10,34 € 49,59 €                   |
| <b>8.000 UI</b> (80 mg)/0,8 ml     | 11,73 € 56,33 €                   |
| <b>10.000 UI</b> (100 mg)/1,0 ml   | 13,83 € 66,41 €                   |

Per il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni disponibili si rimanda alla Banca Dati Farmaci dell'AIFA al seguente link <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>