

*Agenzia Italiana del Farmaco***AIFA**

**CLASSIFICAZIONE AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189 DI
MEDICINALI PER USO UMANO - APPROVATI CON PROCEDURA CENTRALIZZATA**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;.....

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio Centrale del Bilancio presso il Ministero della Salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del Farmaco il Prof. Mario Melazzini;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 31 gennaio 2017, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del D.lgs. n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 06 febbraio 2017, al n. 141, con cui il Prof. Mario Melazzini è stato confermato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, ai sensi dell'art. 2, comma 160, del decreto-legge 3 ottobre 2006, n. 262, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2006, n. 286;

Visto il decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il Regolamento (CE) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale delle Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 28 ottobre 2016 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 settembre al 30 settembre 2016 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Procedure Centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 07-09 novembre 2016;

Vista la Decisione della Commissione europea n. 5164 del 17/07/2017 che modifica la autorizzazione all'immissione in commercio adeguando gli stampati del prodotto all'esito del Referral Art. 30 della Direttiva 2001/83/EC (enoxaparina);

DETERMINA

Le confezioni dei seguenti medicinali per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- THORINANE

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

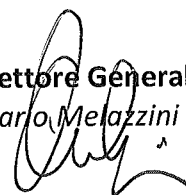
Il titolare dell'AIC del farmaco generico e' esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'articolo 12, comma 5-ter, del D.L. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 1 / 8 / 2017

Il Direttore Generale
Marlo Melazzini



Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della Legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle Decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione

THORINANE

Codice ATC - Principio Attivo: B01AB05 - Enoxaparina

Titolare: PHARMATHEN S.A.

GUUE 28/10/2016

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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.

Indicazioni terapeutiche

Thorinane 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), dell'embolia polmonare (EP) o entrambi, 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 sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalilico orale.
 - Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

Modo di somministrazione

Thoranine 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 tubercolina 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.

oBolo iniziale di 3.000 UI (30 mg)

Per il bolo EV iniziale di 3000 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.

oBolo 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	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)	Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml	
[Kg]	UI	[mg]	[ml]
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, interrompere la somministrazione di 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 autorizzato per il 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.

Confezioni autorizzate:

EU/1/16/1131/001 AIC: 045105018/E In base 32: 1C0HVU 20 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 2 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/002 AIC: 045105020/E In base 32: 1COHVV 20 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/003 AIC: 045105032/E In base 32: 1COHW8 40 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 2 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/004 AIC: 045105044/E In base 32: 1COHWN 40 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/005 AIC: 045105057 /E In base 32: 1COHX1 60 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 2 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/006 AIC: 045105069/E In base 32: 1COHXF 60 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/007 AIC: 045105071/E In base 32: 1COHXH 80 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 2 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/008 AIC: 045105083/E In base 32: 1COHXV 80 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/009 AIC: 045105095/E In base 32: 1COHY7 100 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 2 SIRINGHE PRERIEMPITE

EU/1/16/1131/010 AIC: 045105107/E In base 32: 1COHYM 100 MG - SOLUZIONE INIETTABILE - USO ENDOARTERIOSO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di prescrizione: Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).