



**CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL  
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE  
2012 N. 189**

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE**

**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 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

**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 della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, 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 determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistritto;

**Vista** la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012;

**Vista** la determina direttoriale n. DG/1849/2019 del 12 dicembre 2019 con la quale sono stati confermati tutti i provvedimenti di delega tra cui la sopracitata determinazione n. 2037 del 19 dicembre 2018, conferita alla dott.ssa Giuseppa Pistritto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

**Visto** il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

**Vista** la determinazione direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della Legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

**Vista** la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 26 giugno 2020 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 ottobre 2018 al 31 dicembre 2019 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 15 – 17 gennaio 2020 ;

**Vista** la variazione EMEA/H/C/004264/T/0058 approvata con Decisione della Commissione europea n. 831 del 10 febbraio 2020, con la quale è stato autorizzato il trasferimento di titolarità dalla ditta Techdow Europe AB alla ditta Techdow Pharma Netherlands B.V. del prodotto medicinale **INHIXA**;

## **DETERMINA**

Le nuove confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- INHIXA

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.

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, 09/07/2020

**Il Dirigente**  
*(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)*

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.

### Nuove confezioni

#### **INHIXA**

**Codice ATC - Principio Attivo:** B01AB05 – enoxaparin sodium

**Titolare:** TECHDOW PHARMA NETHERLANDS B.V.

**Cod. Procedura** EMEA/H/C/004264/IB/0039/G; EMEA/H/C/4264/IAIN/0040/G;

**GUUE** 26/06/2020



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**

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 severe 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 sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico 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**

### **Confezioni 073, 075, 076, 077**

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 sottocutanea.

- Per l'infarto miocardico acuto STEMI, il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.
- 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 prelevare con precisione il volume appropriato di farmaco.

### **Tecnica di iniezione sottocutanea**

L'iniezione sottocutanea deve essere condotta preferibilmente con il paziente in posizione supina. Enoxaparina sodica è somministrata per iniezione sottocutanea profonda.

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, l'aria presente nella siringa prima dell'iniezione non deve essere espulsa, per evitare la perdita di farmaco. Se la quantità di farmaco da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, è necessario utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, eliminando l'eccesso prima dell'iniezione. 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. Il sito di iniezione non deve essere strofinato 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 endovenosa 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 endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.

Per le iniezioni endovenose in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita.

Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea endovenosa. 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 cloruro di sodio o di destrosio prima e dopo il bolo endovenoso di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del farmaco. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezione o con destrosio al 5% in acqua.

*Bolo iniziale di 3.000 UI (30 mg)*

Per il bolo endovenoso 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 endovenosa.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea 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 sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso 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 una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per iniezione o di destrosio al 5% in acqua] come segue:

Prelevare 30 mL dalla sacca per infusione con una siringa e eliminare il liquido. 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 endovenosa.

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 endovenosa una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg)/mL.

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)	Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/mL	
	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, enoxaparina sodica 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 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 rispettato 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 o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. 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 rispettato 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 o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. 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 074, 078, 079, 080**

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 sottocutanea.

- Per l'infarto miocardico acuto STEMI, il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.
- 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 prelevare con precisione il volume appropriato di farmaco.

#### Tecnica di iniezione sottocutanea

L'iniezione sottocutanea deve essere condotta preferibilmente con il paziente in posizione supina. Enoxaparina sodica è somministrata per iniezione sottocutanea profonda.

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, l'aria presente nella siringa prima dell'iniezione non deve essere espulsa, 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, eliminando 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. Il sito di iniezione non deve essere strofinato 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 endovenosa 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 endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.

Per le iniezioni endovenose in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita.

Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea endovenosa. 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 cloruro di sodio o di destrosio prima e dopo il bolo endovenoso di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del farmaco. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0.9%) per iniezione o con destrosio al 5% in acqua.

*Bolo iniziale di 3.000 UI (30 mg)*

Per il bolo endovenoso 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 endovenosa.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea 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 sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso 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 di cloruro di sodio 9 mg/mL (0.9%) per iniezione o di destrosio al 5% in acqua] come segue:

Prelevare 30 mL dalla sacca per infusione con una siringa e eliminare 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 endovenosa.

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 endovenosa una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg)/mL.

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg/mL)	
	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, enoxaparina sodica 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 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 rispettato 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 o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. 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 rispettato 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 o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. 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 081 e 082**

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 sottocutanea.

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

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

#### Tecnica di iniezione sottocutanea:

L'iniezione deve essere condotta preferibilmente con il paziente in posizione supina. Enoxaparina sodica è somministrata per iniezione sottocutanea profonda.

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, l'aria presente nella siringa non deve essere espulsa 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, le siringhe preriempite graduate devono essere utilizzate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. 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. Il sito di iniezione non deve essere strofinato dopo la somministrazione.

#### Iniezione endovenosa 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 endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.

Per le iniezioni endovenose in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita.

Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea endovenosa. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri medicinali. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri farmaci, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o soluzione di glucosio prima e dopo il bolo endovenoso di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del farmaco. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o soluzione di glucosio 5% in acqua per iniezioni.

#### *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 endovenosa.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea 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 sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso 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 di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o soluzione di glucosio 5% in acqua per iniezioni] come segue: 30 mL di liquido devono essere prelevati dalla sacca per infusione con una siringa e scartati. Il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6.000 UI (60 mg) deve essere iniettato nei 20 mL rimanenti nella sacca. Il contenuto della sacca deve essere miscelato delicatamente.

Successivamente, il volume richiesto di soluzione diluita deve essere prelevato con una siringa per la somministrazione nella linea endovenosa.

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 endovenosa 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	
45	1,350	13,5	4,5
50	1,500	15	5
55	1,650	16,5	5,5
60	1,800	18	6
65	1,950	19,5	6,5
70	2,100	21	7
75	2,250	22,5	7,5
80	2,400	24	8
85	2,550	25,5	8,5
90	2,700	27	9
95	2,850	28,5	9,5
100	3,000	30	10
105	3,150	31,5	10,5
110	3,300	33	11
115	3,450	34,5	11,5
120	3,600	36	12
125	3,750	37,5	12,5
130	3,900	39	13
135	4,050	40,5	13,5
140	4,200	42	14
145	4,350	43,5	14,5
150	4,500	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 [(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 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 o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. 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 o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore.

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/1/16/1132/073      AIC:045104736      /E      In base 32:      1COHMO**  
12.000 UI (120 MG) / 0,8 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) CON COPRIAGO 0,8

ML (150 MG/ML) - 30 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/074**      **AIC:045104748**      /E      **In base 32:**      1COHMD  
15.000 UI (150 MG) / 1 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) 1,0 ML (150 MG/ML) - 2 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/075**      **AIC:045104751**      /E      **In base 32:**      1COHMH  
12.000 UI (120 MG) / 0,8 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) 0,8 ML (150 MG/ML) - 30 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/076**      **AIC:045104763**      /E      **In base 32:**      1COHMV  
12.000 UI (120 MG) / 0,8 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) 0,8 ML (150 MG/ML) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/077**      **AIC:045104775**      /E      **In base 32:**      1COHN7  
12.000 UI (120 MG) / 0,8 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) CON COPRIAGO 0,8 ML (150 MG/ML) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/078**      **AIC:045104787**      /E      **In base 32:**      1COHNM  
15.000 UI (150 MG) / 1 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) 1,0 ML (150 MG/ML) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/079**      **AIC:045104799**      /E      **In base 32:**      1COHNZ  
15.000 UI (150 MG) / 1 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) CON COPRIAGO 1,0 ML (150 MG/ML) - 10 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/080**      **AIC:045104801**      /E      **In base 32:**      1COHP1  
15.000 UI (150 MG) / 1 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - SIRINGA PRERIEMPITA (VETRO) 1,0 ML (150 MG/ML) - 30 SIRINGHE PRERIEMPITE

**EU/1/16/1132/081**      **AIC:045104813**      /E      **In base 32:**      1COHPF  
100.000 UI (1000 MG) / 10 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - FIALA (VETRO) 10,0 ML (100 MG/ML) - 1 FLACONCINO

**EU/1/16/1132/082**      **AIC:045104825**      /E      **In base 32:**      1COHPT  
100.000 UI (1000 MG) / 10 ML - SOLUZIONE INIETTABILE - USO EXTRACORPOREO, USO ENDOVENOSO, USO SOTTOCUTANEO - FIALA (VETRO) 10,0 ML (100 MG/ML) - 5 FLACONCINI

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

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

I requisiti 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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 fornitura:** Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

**Regime di fornitura** per le confezioni **EU/1/16/1132/081 AIC:045104813** - **EU/1/16/1132/082 AIC: 045104825** con dosaggio da 100000 UI: Medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile (OSP).