

# **Eparine a basso peso molecolare (LMWH) e Fondaparinux**



Documento della Commissione Farmaci  
Area Vasta Emilia Centrale

Ottobre 2018

A cura dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, S.Orsola Malpighi

## Sintesi indicazioni

Molecole (ATC) e Nomi commerciali	PROFILASSI DELLA TVP	PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI	TRATTAMENTO DELLA TVP	SINDROMI CORONARICHE ACUTE
<b>ENOXAPARINA (B01AB05)</b>  Clexane®  Clexane T®  Inhixa®  Enoxaparina Rovi®	In chirurgia generale ed ortopedica e in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP	SI	SI con o senza Embolia Polmonare	1. Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con ASA.  2. Trattamento dell'IMA con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi pazienti in terapia medica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).
<b>PARNAPARINA (B01AB07)</b>  Fluxum®	In chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP		SI	
<b>FONDAPARINUX (B01AX05)</b>  Arixtra®	1. Chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.  2. Chirurgia addominale ad alto rischio di complicanze tromboemboliche (quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali).  3. In pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.		1. TVP ed Embolia Polmonare acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.  2. Trattamento di TV superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di TVP concomitante.	1. Trattamento dell'angina instabile o dell'IMA senza sopraslivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato.  2. Trattamento dell'IMA associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputedati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

Determina di aggiornamento del PTR n°6822 10 Maggio 2018 e n°14483

**La CFR ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR dei biosimilari dell'enoxaparina sodica: Inhixa® ed Enoxaparina Rovi®**

*Inhixa® ed Enoxaparina Rovi® sono state registrate in Italia con gli stessi dosaggi e le medesime indicazioni dell'originator (Clexane®) ma con prezzo al pubblico inferiore. La biosimilarità è stata accertata secondo i criteri descritti nella recente versione semplificata delle Linee Guida EMA (Agg. 2016), ovvero sulla base del confronto di parametri farmacocinetici e farmacodinamici.*

## PROFILASSI TVP: posologia nell' adulto

\* In caso di interventi in anestesia spinale/ peridurale o analgesia epidurale o puntura lombare di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 8-12 ore dall'ultima somministrazione di EBPM a dosi profilattiche. Dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere.

	ENOXAPARINA SODICA * Clexane® / Clexane T® / Inhixa® / Enoxaparina Rovi®	PARNAPARINA SODICA Fluxum®	FONDAPARINUX * Arixtra®
<b>PROFILASSI TVP CHIRURGIA GENERALE</b>	<p><b>Rischio moderato:</b> 2.000 U.I. (20 mg) sc, 2 h prima dell'intervento, poi 2.000 U.I. (20 mg)/die sc per minimo 7-10 gg o fino a recupero mobilità.</p> <p><b>Alto rischio:</b> 4.000 U.I. (40 mg) sc 12 h prima dell'intervento, e 12 h dopo l'intervento 4.000 U.I., successivamente si raccomanda una tromboprofilassi ogni 24 h fino a 4 settimane.</p>	3.200 U.I. sc 2 h prima dell'intervento, successivamente ogni 24 h 3.200 U.I./die per almeno 7 gg.	<b>Chirurgia addominale in pz. ad alto rischio:</b> 2,5 mg/die sc 6 h dopo l'intervento per almeno 5-9 gg; ulteriori 24 gg di terapia per la chirurgia dell'anca.
<b>PROFILASSI TVP CHIRURGIA ORTOPEDICA</b>	4.000 U.I. (40 mg) sc 12 h prima dell'intervento, e 12 h dopo l'intervento 4.000 U.I., successivamente si raccomanda una tromboprofilassi ogni 24 h fino a 5 settimane.	4.250 U.I. 12 h prima dell' intervento, 12 h dopo l'intervento e ogni giorno per almeno 10 gg.	2,5 mg/die sc 6 h dopo l'intervento, e ogni giorno per almeno 5-9 gg; ulteriori 24 gg di terapia per la chirurgia dell'anca.
<b>PROFILASSI IN PAZIENTI NON CHIRURGICI E A RISCHIO TVP</b>	4.000 U.I. (40 mg)/die sc per almeno 6-14 gg.	4.250 U.I./die sc per almeno 10 gg.	2,5 mg/die sc per 6-14 gg.

### Fondaparinux:

- non ci sono dati sulla sicurezza di Fondaparinux in corso di analgesia spinale prolungata;
- se si teme un'accentuazione del rischio emorragico perioperatorio, l'opportunità di iniziare la profilassi entro le 6 ore dal termine dell'intervento deve essere valutata.

## PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI: posologia nell' adulto

<p><b>ENOXAPARINA SODICA</b></p> <p>Clexane® / Clexane T® / Inhixa® / Enoxaparina Rovi®</p>	<p>100 U.I./kg (1mg/kg) nella linea arteriosa del circuito, il cui effetto è sufficiente per una seduta di dialisi della durata di 4 h.</p> <p>In caso di comparsa di filamenti fibrina nel circuito è possibile somministrare una ulteriore dose: 50-100 U.I./kg (0,5-1 mg/kg).</p> <p>Pazienti ad alto rischio emorragico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50 U.I./kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio</li> <li>- 75 U.I./kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice</li> </ul>
---	--

Parnaparina (Fluxum®) e Fondaparinux (Arixtra®) non hanno indicazione per la prevenzione della coagulazione in emodialisi.

## TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA E DELLA TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE: posologia nell' adulto

	ENOXAPARINA SODICA Clexane® / Clexane T® / Inhixa® / Enoxaparina Rovi®	PARNAPARINA SODICA Fluxum®	FONDAPARINUX Arixtra®
TRATTAMENTO TVP	100 U.I./kg (1 mg/kg) sc in due somministrazioni/die per 10 gg.	Due iniezioni/die di 6.400 U.I. sc per almeno 7-10 gg. Questa terapia puo' essere preceduta da 3-5 gg di terapia con 12.800 U.I. ev in infusione lenta. Dopo la fase acuta, la terapia puo' essere protratta con 8.500 U.I./die sc, 6.400 U.I./die sc oppure con 4.250 U.I./die sc per altri 10-20 gg. Appena possibile associare una terapia con anticoagulante orale.	7,5 mg/die sc per peso tra i 50-100 kg (5 mg con peso < 50 kg, 10 mg con peso > 100 kg) per almeno 5 gg, fino adeguata anticoagulazione orale (INR tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 h. La durata media del trattamento negli studi clinici è di 7 gg e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 gg è limitata.
TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA SUPERFICIALE (in assenza di TVP)			2,5 mg/die sc per un minimo di 30 gg fino ad un max di 45 gg nei pz. ad alto rischio di complicanze tromboemboliche.

## INDICAZIONI CARDIOLOGICHE: posologia nell' adulto

	ENOXAPARINA SODICA Clexane® / Clexane T® / Inhixa® / Enoxaparina Rovi®	FONDAPARINUX Arixtra®
TRATTAMENTO ANGINA INSTABILE E IMA NSTEMI	100 U.I./kg (1 mg/kg) sc ogni 12 h, in associazione con ASA, per almeno 2 gg e fino a stabilizzazione della situazione clinica. La durata del trattamento è generalmente da 2 a 8 gg.	2,5 mg/die sc fino ad un max di 8 gg oppure fino a dimissione ospedaliera.
TRATTAMENTO IMA STEMI	3.000 U.I. (30 mg) in bolo ev più 100 U.I./kg (1 mg/kg) sc, successivamente 100 U.I./kg (1mg/kg) sc ogni 12 h (max 10.000 U.I. (100mg) per ciascuna delle prime due dosi sc), in associazione con ASA (75 - 325 mg/die). La durata del trattamento è di 8 gg o fino a dimissione ospedaliera.  Se somministrata in associazione con trombolitico, enoxaparina sodica va somministrata tra i 15 minuti prima e i 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.  Per pz. gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI): solo se l'ultima dose di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 h prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un'ulteriore dose, ovvero 30 U.I./kg (0,3 mg/kg) ev.  Per pz. con 75 anni di età o più: nessuna somministrazione iniziale del bolo ev. 75 U.I./kg (0,75 mg/kg) sc ogni 12 h (max 7500 U.I. (75 mg) solo per ciascuna delle prime due dosi sc), seguite da 75 U.I./kg (0,75 mg/kg) sc per le dosi restanti.	2,5 mg/die: la prima dose ev e le successive sc, fino ad un max di 8 gg oppure fino a dimissione ospedaliera.

Parnaparina (Fluxum®) non presenta indicazioni per il trattamento di angina instabile e IMA NSTEMI/STEMI

## ENOXAPARINA: indicazioni e posologia per uso pediatrico

EVIDENZE A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA	INDICAZIONI TERAPEUTICHE	POSOLOGIA		
		Neonato	1 - 2 mesi	2 mesi - 18 anni
USI L. 648*	Profilassi e terapia delle trombosi venosa profonda e della embolia polmonare, anche correlate a catetere venoso centrale anche con somministrazione endovenosa	0,75 mg/kg sc due volte/die	0,75 mg/kg sc due volte/die	0,50 mg/kg sc due volte/die (max 40 mg)
	Trattamento della trombosi arteriosa	1,5 - 2 mg/kg sc due volte/die	1,5 mg/kg sc due volte/die	1 mg/kg sc due volte/die

BNF 2011 - 2012	Trattamento del tromboembolismo venoso in gravidanza	Pz. 12 - 18 anni			
		< 50 kg	50 - 70 kg	70 - 90 kg	> 90 kg
		4.000 U.I. sc due volte/die	6.000 U.I. sc due volte/die	8.000 U.I. sc due volte/die	10.000 U.I. sc due volte/die

**Per il trattamento del tromboembolismo venoso in gravidanza in pazienti di età > 18 anni far riferimento alle indicazioni posologiche riportate in RCP**

*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. I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere utilizzato in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità.*

**Portale Farmaci e Gravidanza AIFA**

*L'eparina non frazionata o a basso peso molecolare (LMWH) è il farmaco anticoagulante di scelta in gravidanza.*

CHEST 2012		Neonato prematuro	Neonato	1 - 2 mesi	2 mesi - 18 anni
		Profilassi TEV	0,75 mg/kg sc due volte/die	0,75 mg/kg sc due volte/die	0,75 mg/kg sc due volte/die
	Trattamento TEV	2 mg/kg/die sc	1,7 mg/kg/die sc	1,5 mg/kg sc due volte/die	1 mg/kg sc due volte/die

\* Ulteriore indicazione inserita nella L. 648: Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata

**EBPM LEGGE 648/96 : indicazioni\* e posologia**

INDICAZIONE D'IMPIEGO	CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE	EPARINE E DOSAGGI PREVISTI PER GLI USI L. 648/96					
Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridge therapy-terapia ponte (Allegato 8))	1. Pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo;  2. pazienti portatori di valvole meccaniche con INR < 1,5.	Pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (procedure dermatologiche minori come escissione di tumori basali e squamosi, cheratosi, attiniche e nevi, cataratta con anestesia topica non retrobulbare, avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria, biopsie ossee).	<b>Dosaggio giornaliero per via sc per bridging da TAO a EBPM per pazienti con rischio basso e moderato di tromboembolismo (max 10 - 12 gg)</b>					
			ENOXAPARINA 4.000 U.I./die (40 mg/die)					
			PARNAPARINA 4.250 U.I./die					
			<b>Dosaggio giornaliero per via sc per bridging da TAO a EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche per pz. con rischio elevato ( max 10 - 12 gg)</b>					
				< 50 kg	50 - 69 kg	70 - 89 kg	90 - 110 kg	> 110 kg
ENOXAPARINA	2.000 U.I. 2/die	4.000 U.I. 2/die	6.000 U.I. 2/die	8.000 U.I. 2/die	10.000 U.I. 2/die			
PARNAPARINA	3.200 U.I. 2/die	4.250 U.I. 2/die	6.400 U.I. 2/die					

INDICAZIONE D'IMPIEGO	CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE	PROFILASSI					
			ENOXAPARINA 4.000 U.I./die (40 mg/die)  Fino a 41 settimane circa (calcolo fatto dalla positivizzazione del test di gravidanza - 5 settimane di età gestazionale - ed includendo fino a 6 settimane di puerperio).					
Profilassi TEV in pazienti in gravidanza e puerperio a rischio	1. Pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estroprogestinici, indipendentemente dalla presenza di trombofilia congenita o acquisita (profilassi);  2. pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come numero ≥ 3, o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);  3. una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi);  4. precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita "sine causa" (profilassi);  5. valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34a settimana fino al parto. Dalla 14a alla 34a settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento);  6. pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi (profilassi);  7. pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (profilassi).	1. Aneuploidia fetale in gravidanze pregresse;  2. malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso;  3. cariotipo parentale anomalo;  4. piastrinopenia (< 50.000/microl);  5. diatesi emorragiche note;  6. allergia alle EBPM.	<b>TRATTAMENTO</b>   ENOXAPARINA 100 U.I./kg/12h (1 mg/kg/12 h)  Fino a 41 settimane circa (calcolo fatto dalla positivizzazione del test di gravidanza - 5 settimane di età gestazionale - ed includendo fino a 6 settimane di puerperio).					

\* Ulteriore indicazione inserita nella L. 648 (Allegato 1):

**Profilassi delle trombosi venose in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHRORANA>3)**

## Confezioni e costi



*A parità di indicazioni è preferibile scegliere l'eparina con miglior rapporto costo/opportunità.*

*Per evitare gli sprechi è sempre utile tenere conto dei confezionamenti quando si stabilisce la durata del trattamento.*

	CONFEZIONE	PREZZO/CONFEZIONE (con IVA 10%)	PREZZO/FIALA con IVA 10% (agg. Agosto 2018)
<b>ENOXAPARINA</b> Clexane® / Clexane T®	6 fiale - siringa 2.000 U.I. (20 mg)	4,62 €	0,77 €
	6 fiale - siringa 4.000 U.I. (40 mg)	9,24 €	1,54 €
	10 fiale - siringa 6.000 U.I. (60 mg)	18,70 €	1,87 €
	10 fiale - siringa 8.000 U.I. (80 mg)	22,60 €	2,26 €
	10 fiale - siringa 10.000 U.I. (100 mg)	24,20 €	2,42 €
<b>ENOXAPARINA</b> Inhixa®	2 fiale - siringa 2.000 U.I. (20 mg)	1,14 €	0,57 €
	2 fiale - siringa 4.000 U.I. (40 mg)	2,28 €	1,14 €
	2 fiale - siringa 6.000 U.I. (60 mg)	3,44 €	1,72 €
	2 fiale - siringa 8.000 U.I. (80 mg)	4,58 €	2,29 €
	2 fiale - siringa 10.000 U.I. (100 mg)	5,72 €	2,86 €
<b>PARNAPARINA</b> Fluxum®	6 fiale - siringa 3.200 U.I.	6,78 €	1,13 €
	6 fiale - siringa 4.250 U.I.	9,06 €	1,51 €
	6 fiale - siringa 6.400 U.I.	13,62 €	2,27 €
	6 fiale - siringa 8.500 U.I.	18,06 €	3,01 €
<b>FONDAPARINUX</b> Arixtra®	10 fiale - siringa 1,5 mg	11,30 €	1,13 €
	10 fiale - siringa 2,5 mg	18,80 €	1,88 €
	10 fiale - siringa 5 mg	27,90 €	2,79 €
	10 fiale - siringa 7,5 mg	41,80 €	4,18 €
	10 fiale - siringa 10 mg	41,80 €	4,18 €

*Il farmaco INHIXA® è disponibile in commercio anche in confezionamenti da 10 siringhe.*

	FARMACO	POSOLOGIA	COSTO CICLO *
<b>PROFILASSI TVP IN CHIRURGIA GENERALE</b>	<b>CLEXANE®</b>	10 fl. sir. 2.000 U.I. (20 mg)	9,24 €
	<b>INHIXA®</b>	10 fl. sir. 2.000 U.I. (20 mg)	5,20 €
	<b>FLUXUM®</b>	7 fl. sir. 3200 U.I.	13,56 €
	<b>ARIXTRA®</b>	9 fl. sir. 2,5 mg	18,80 €
<b>PROFILASSI TVP IN CHIRURGIA ORTOPEDICA</b>	<b>CLEXANE®</b>	10 fl. sir. 4.000 U.I. (40 mg)	18,48 €
	<b>INHIXA®</b>	10 fl. sir. 4.000 U.I. (40 mg)	10,40 €
	<b>FLUXUM®</b>	10 fl. sir. 4.250 U.I.	18,12 €
	<b>ARIXTRA®</b>	9 fl. sir. 2,5 mg	18,80 €
<b>PROFILASSI IN PAZIENTI NON CHIRURGICI ALLETTATI A RISCHIO DI TVP</b>	<b>CLEXANE®</b>	14 fl. sir. 4.000 U.I. (40 mg)	27,72 €
	<b>INHIXA®</b>	14 fl. sir. 4.000 U.I. (40 mg)	14,56 €
	<b>FLUXUM®</b>	10 fl. sir. 4.250 U.I.	18,12 €
	<b>ARIXTRA®</b>	14 fl. sir. 2,5 mg	37,60 €

\* Il costo a ciclo è stato calcolato in base al numero di confezioni da erogare al fine di rispettare la posologia indicata in Scheda Tecnica per le diverse indicazioni terapeutiche.

Eparine a basso peso molecolare (LMWH) e Fondaparinux

