



2017

Sede legale:

Via Cusmano, 24 90141

PALERMO

C.F. e P. I.V.A.: 05841760829

Documento a cura

del Dipartimento

Farmaceutico

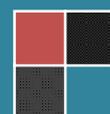
Via Pindemonte 88

90128 PALERMO

dipfarmaco@asppalermo.org

**AGGIORNAMENTI, INDICAZIONI e
NUOVE DISPOSIZIONI LEGISLATIVE
SU
EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE
E FONDAPARINUX.**

Ilaria Uomo, Michele Visconti, Maurizio Pastorello
Dipartimento Farmaceutico ASP PALERMO
AGGIORNAMENTO Aprile 2017



Indice degli argomenti trattati

- 1. SINTESI DELLE INDICAZIONI AUTORIZZATE.**
- 2. PROFILASSI DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)**
 - 2.1 sintesi delle eparine prescrivibili
 - 2.2 sintesi delle posologie concedibili
- 3. TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)**
- 4. PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI**
- 5. INDICAZIONI CARDIOLOGICHE**
- 6. GRAVIDANZA E PUERPERIO. MODELLO DI PIANO TERAPEUTICO REGIONALE**
- 7. ONCOLOGIA**
- 8. PEDIATRIA**
- 9. Decreto Assessoriale 116/14: DISPOSIZIONI DELLA REGIONE SICILIA sulle Eparine a basso peso molecolare e circolare esplicativa**
- 10. LE EPARINE IN PHT: NORMATIVA SULLA DISTRIBUZIONE PER CONTO.**
- 11. TERAPIA PONTE (Bridging Therapy)**
- 12. SOVRADOSAGGIO DA EPARINE**
- 13. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**

- 14. SINTESI DELLE INFORMAZIONI RELATIVE AI FORMALISMI SULLE EPARINE E FONDAPARINUX**

PARAGRAFO 1.

SINTESI DELLE INDICAZIONI AUTORIZZATE *

Molecola e Nomi Commerciali	TRATTAMENTO DELLA TVP	SINDROMI CORONARICHE ACUTE	PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI	PROFILASSI DELLA TVP
BEMIPARINA Ivor®	SI		SI	In chirurgia generale ed ortopedica
DALTEPARINA Fragmin®	SI	Malattia coronaria instabile quale l'angina instabile e IMA non Q in associazione con ASA	SI	in chirurgia generale ed ortopedica
ENOXAPARINA Clexane®	SI con o senza Embolia Polmonare	Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q in associazione con ASA.	SI	in chirurgia generale ed ortopedica e in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP
ENOXAPARINA Clexane T®	SI con o senza Embolia Polmonare	1. Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q in associazione con ASA. 2. Trattamento dell'IMA con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica o da sottoporre a successivo intervento coronario percutaneo		
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	SI	Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q	SI	in chirurgia generale ed ortopedica
NADROPARINA Fraxodi®, Seledie®	SI			
PARNAPARINA Fluxum®	SI			in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP
REVIPARINA Clivarina®	SI con o senza Embolia Polmonare	Prevenzione degli eventi acuti in angio-plastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)		in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP
Fondaparinux Arixtra®	1. TVP ed Embolia Polmonare acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare. 2. TV superficiale sintomatica spontanea degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (Det.AIFA del 1/08/13)	1. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento 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 sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.		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.

*SI RIMANDA AL PARAGRAFO 11 PER LE INDICAZIONI CLASSIFICATE IN FASCIA A-PHT ED EROGABILI IN DPC.

SI RIMANDA ALLE SCHEDE TECNICHE AUTORIZZATE O ALLE SCHEDE SEGUENTI PER L'INDIVIDUAZIONE DEI DOSAGGI **PRESCRIVIBILI** E **CONCEDIBILI** PER CIASCUNA INDICAZIONE.

PARAGRAFO 2.

**PROFILASSI DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)
SINTESI DELLE EPARINE PRESCRIVIBILI IN PROFILASSI:**

Molecola	DOSAGGI PRESCRIVIBILI	IN CHIRURGIA GENERALE	IN CHIRURGIA ORTOPEDICA	NON CHIRURGICA
BEMIPARINA Ivor®	2.500 ui 0,2 ml	√		
	3.500 UI 0,2 ml		√	
DALTEPARINA Fragmin®	2.500 ui 0,2 ml	√		
	5.000 ui 0,2 ml	√	√	
ENOXAPARINA Clexane®	2000 ui 0,2 ml	√	√	
	4000 ui 0,4 ml	√ in pazienti ad alto rischio tromboembolico	√	√ in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	2.850 UI 0,3 ml	√	√*	
	3.800 UI 0,4 ml		√*	
	5.700 UI 0,6 ml		√*	
PARNAPARINA Fluxum®	3.200 UI 0,3 ML	√		
	4250 UI 0,4 ML		√	√ in pazienti a rischio maggiore di TVP
REVIPARINA Clivarina®	1750 UI 0,25 ml	√		
	4200 UI 0,6 ml		√	√ in pazienti a rischio maggiore di TVP
FONDAPARINUX Arixtra®	1,5 mg	SOLO nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min		
	2,5 mg	Chirurgia addominale ad alto rischio di complicanze tromboemboliche (quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali)	Chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.	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.

* relativamente al peso del paziente, cfr. schema pagina seguente.

SINTESI DELLE POSOLOGIE CONCEDIBILI:

Molecola	DOSAGGI PRESCRIVIBILI	POSOLOGIE E DURATA
BEMIPARINA Ivor®	<i>Chirurgia generale a rischio moderato di tromboembolia venosa</i> (2.500 UI 0,2 ml)	Il giorno dell'operazione verranno somministrate 2.500 UI anti-Xa SC 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento . Nei giorni successivi saranno somministrate 2.500 UI anti-Xa s.c. ogni 24 ore. La terapia profilattica deve essere effettuata secondo il giudizio del medico durante il periodo di rischio fino a quando il paziente ritorna alla mobilità. Come regola generale si considera necessario mantenere il trattamento profilattico per almeno 7-10 giorni dopo la procedura chirurgica e fino a quando il rischio di malattia tromboembolica si sia ridotto.
	<i>Chirurgia ortopedica ad alto rischio di tromboembolia venosa</i> (3.500 UI 0,2 ml)	Il giorno dell'operazione verranno somministrate 3.500 UI anti-Xa SC 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento . Nei giorni successivi saranno somministrate 3.500 UI anti-Xa s.c. ogni 24 ore. La terapia profilattica deve essere effettuata secondo il giudizio del medico durante il periodo di rischio fino a quando il paziente ritorna alla mobilità. Come regola generale, si considera necessario continuare il trattamento profilattico per almeno 7-10 giorni dopo la procedura chirurgica e fino a quando il rischio di malattia tromboembolica si sia ridotto.
DALTEPARINA Fragmin®	2.500 UI 0,2 ml 5.000 UI 0,2 ml	<p>a) Chirurgia generale 2500 UI per iniezione s.c. 1-2 ore prima dell'intervento e, successivamente, 2500 UI s.c. al mattino per 5 giorni.</p> <p>b) Chirurgia dell'anca è possibile utilizzare i seguenti schemi posologici: 1) 2500 UI per iniezione s.c. 1-2 ore prima dell'intervento e 2500 UI per iniezione s.c. dopo 12 ore. Nei giorni successivi, 5000 UI per iniezione s.c. al mattino fino alla mobilitazione del paziente (generalmente dopo 5-7 giorni). 2) 5000 UI per iniezione s.c. la sera prima dell'intervento e 5000 UI per iniezione s.c. le sere successive. Il trattamento va continuato fino alla mobilitazione del paziente, generalmente per 5-7 giorni o più. 3) 2500 UI per iniezione s.c. da 4 a 8 ore dopo l'intervento, seguite da 5000 UI i giorni successivi, lasciando un intervallo minimo di 6 ore tra la prima dose e la successiva, nel caso in cui sia stata utilizzata l'anestesia epidurale/spinale.</p> <p>Profilassi prolungata in chirurgia ortopedica (es. nella chirurgia per la sostituzione dell'anca): 5000 UI per iniezione sottocutanea la sera prima dell'intervento e 5000 UI per via sottocutanea le sere successive. Il trattamento deve continuare per 5 settimane dopo l'intervento chirurgico.</p> <p>In alternativa è possibile utilizzare il seguente schema posologico: 2500 UI per iniezione sottocutanea 1-2 ore prima dell'intervento e 2500 UI per via s.c. 8-12 ore dopo l'intervento. Nei giorni successivi 5000 UI per via s.c. ogni mattina per 5 settimane.</p>
PARNAPARINA Fluxum®	3.200 UI 0,3 ML 4250 UI 0,4 ML	<p>Chirurgia generale: Una iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (3.200 U.I. aXa) 2 ore prima dell'intervento. Successivamente ogni 24 ore per almeno 7 giorni. Non sono necessari controlli emocoagulativi.</p> <p>Chirurgia ortopedica: Una iniezione per via sottocutanea di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento, quindi una iniezione quotidiana nei successivi giorni del decorso post-operatorio. La durata del trattamento è di almeno 10 giorni.</p> <p>Pazienti a rischio maggiore di TVP: Una iniezione per via sottocutanea di 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) al giorno. La durata del trattamento è di almeno 10 giorni.</p>

molecola	DOSAGGI PRESCRIVIBILI	POSOLOGIE E DURATA																								
ENOXAPARINA Clexane®	2000 UI 0,2 ml 4000 UI 0,4 ml	<p>Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, una prevenzione efficace della malattia tromboembolica si ottiene mediante iniezione di 2.000 U.I. aXa (0,2 ml)/die.</p> <p>In chirurgia generale la prima iniezione deve essere effettuata circa 2 ore prima dell'intervento. Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico ed in particolare in preparazione ad interventi di chirurgia ortopedica si consiglia la somministrazione di una dose di enoxaparina pari a 4.000 U.I. aXa (0,4 ml)/die in un'unica somministrazione giornaliera.</p> <p>In chirurgia ortopedica la prima iniezione verrà praticata 12 ore prima dell'intervento. La durata del trattamento coinciderà con quella della persistenza del rischio tromboembolico, ed in generale fino alla deambulazione del paziente (in media da 7 a 10 giorni dopo l'intervento). Nelle normali condizioni d'impiego l'enoxaparina non modifica i parametri della coagulazione. La sorveglianza del trattamento basata su tali test è pertanto inutile.</p> <p>In pazienti non chirurgici costretti a letto ed a rischio di TVP, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 40 mg (4.000 UI) una volta al giorno per iniezione sottocutanea. Il trattamento con enoxaparina sodica è prescritto per un minimo di 6 giorni e continuato fino al ritorno alla completa deambulazione, per un massimo di 14 giorni. Può essere appropriato un trattamento di più lunga durata: la somministrazione di enoxaparina dovrebbe continuare fino a quando esiste un rischio tromboembolico e fino alla deambulazione del paziente.</p>																								
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	2.850 UI 0,3 ml 3.800 UI 0,4 ml 5.700 UI 0,6 ml	<p>In chirurgia generale: Un'iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (2.850 U.I. antiXa) 2-4 ore prima dell'intervento. Successivamente ogni 24 ore per almeno 7 giorni; in tutti i casi si deve continuare la profilassi per tutto il periodo a rischio e almeno fino alla ripresa della deambulazione del paziente.</p> <p>In chirurgia ortopedica: La posologia, che consiste in un'unica iniezione sottocutanea quotidiana, deve essere adattata in funzione del peso del paziente:</p> <table border="1" data-bbox="630 1536 1428 1832"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Peso corporeo</th> <th colspan="2">12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso</th> <th colspan="2">Dal 4° giorno postoperatorio in avanti</th> </tr> <tr> <th>Volume da iniettare</th> <th>UI antiXa</th> <th>Volume da iniettare</th> <th>UI antiXa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50 kg</td> <td>0,2 ml</td> <td>1900</td> <td>0,3 ml</td> <td>2850</td> </tr> <tr> <td>50 - 69 kg</td> <td>0,3 ml</td> <td>2850</td> <td>0,4 ml</td> <td>3800</td> </tr> <tr> <td>≥ 70 kg</td> <td>0,4 ml</td> <td>3800</td> <td>0,6 ml</td> <td>5700</td> </tr> </tbody> </table> <p>0,1 ml di nadroparina contengono 950 U.I. antiXa. Un'iniezione preoperatoria di 3800 U.I. antiXa/kg 12 ore prima dell'intervento, una postoperatoria 12 ore dopo la fine dell'intervento, quindi un'iniezione quotidiana fino al 3° giorno postoperatorio incluso; 5700 U.I. antiXa/kg/die a partire dal 4° giorno postoperatorio. La durata del trattamento è di almeno 10 giorni; in tutti i casi si deve continuare la profilassi per tutto il periodo a rischio e almeno fino alla ripresa della deambulazione del paziente.</p>	Peso corporeo	12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso		Dal 4° giorno postoperatorio in avanti		Volume da iniettare	UI antiXa	Volume da iniettare	UI antiXa	< 50 kg	0,2 ml	1900	0,3 ml	2850	50 - 69 kg	0,3 ml	2850	0,4 ml	3800	≥ 70 kg	0,4 ml	3800	0,6 ml	5700
Peso corporeo	12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso			Dal 4° giorno postoperatorio in avanti																						
	Volume da iniettare	UI antiXa	Volume da iniettare	UI antiXa																						
< 50 kg	0,2 ml	1900	0,3 ml	2850																						
50 - 69 kg	0,3 ml	2850	0,4 ml	3800																						
≥ 70 kg	0,4 ml	3800	0,6 ml	5700																						

PARAGRAFO 3. TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)

SINTESI DEI DOSAGGI PRESCRIVIBILI E LE RELATIVE POSOLOGIE CONCEDIBILI:

Molecola	DOSAGGI PRESCRIVIBILI	POSOLOGIE	
BEMIPARINA Ivor®	5.000 UI 0,2 ml	<p>Sottocute: dose di 115 UI anti-Xa/kg di peso, una volta al giorno. La durata del trattamento raccomandata è di 7 ± 2 giorni. La dose giornaliera generalmente corrisponde - in base al peso corporeo - ai seguenti dosaggi e volumi di prodotto in siringhe preriempite:</p> <p>< 50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa); > 70 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa).</p> <p>In pazienti di peso corporeo superiore a 100 kg, la dose va stabilita in ragione di 115 UI anti-Xa/kg/die, ove la concentrazione dell'anti-Xa sia di 25.000 UI/ml. Se non vi sono controindicazioni, l'anticoagulante orale dovrà iniziare 3-5 giorni dopo l'inizio della prima somministrazione di IVOR 25.000 UI, aggiustando la dose in modo da mantenere il valore INR (International Normalized Ratio) tra le 2 e le 3 volte quello di controllo. La somministrazione di bemiparina può essere interrotta non appena sarà stato raggiunto il valore INR. La terapia con anticoagulante orale deve continuare per almeno 3 mesi.</p>	
	7.500 UI 0,3 ml		
	10.000 ui 0,4 ml		
DALTEPARINA Fragmin®	2.500 ui 0,2 ml	<p>Sottocute sia in singola iniezione giornaliera sia in due iniezioni giornaliere.</p> <p>Somministrazione giornaliera singola: Vanno somministrati 200 UI/kg di peso corporeo al giorno. Non è necessario monitorare l'effetto anticoagulante. Non devono essere somministrate quantità superiori a 18.000 UI al giorno in dose singola.</p> <p>Somministrazione due volte al di: Il dosaggio iniziale raccomandato è di 100 UI/Kg di peso corporeo/12 ore in quei pazienti ad alto rischio emorragico. Di regola occorre iniziare immediatamente un trattamento concomitante per via orale con antagonisti della vitamina K. Il trattamento deve continuare fino a che i livelli plasmatici del complesso protrombina (Fattore II, VII, IX e X) siano diminuiti a valori terapeutici. Il trattamento combinato va di norma proseguito per almeno 5 giorni.</p>	
	5.000 ui 0,2 ml		
	7.500 ui 0,3 ml		
	10.000 ui 0,4 ml		
	12.500 ui 0,5 ml		
	15.000 ui 0,6 ml		
ENOXAPARINA Clexane®	2000 ui 0,2 ml	<p>L'enoxaparina segue la terapia eparinica tradizionale istituita a seguito di diagnosi positiva. Sarà somministrata al ritmo di una iniezione ogni 12 ore per 10 giorni. La dose sarà di 100 U.I. aXa/kg di peso corporeo.</p>	
	4000 ui 0,4 ml		
ENOXAPARINA Clexane T®	6000 ui 0,6 ml		
	8000 ui 0,8 ml		
	10.000 ui 1 ml		
	15.200 ui 0,8 ml		
	19.000 ui 1 ml		
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	3.800 UI 0,4 ml		<p>Un'iniezione ogni 12 ore per 10 giorni alla dose di circa 92,7 UI antiXa/kg. A titolo di esempio e in funzione del peso del paziente le posologie sono le seguenti:</p> <p>< 50 0,4 ml 3800 UI</p> <p>50-59 0,5 ml 4750 UI</p> <p>60-69 0,6 ml 5700 UI</p> <p>70-79 0,7 ml 6650 UI</p> <p>80-89 0,8 ml 7600 UI</p> <p>≥ 90 0,9 ml 8550 UI</p> <p>Se non ci sono controindicazioni, iniziare appena possibile una terapia orale anticoagulante. Non si deve interrompere il trattamento con nadroparina prima di aver raggiunto l'INR (International Normalised Ratio) richiesto.</p>
	5.700 UI 0,6 ml		
	7.600 UI 0,8 ml		
	9.500 UI 1 ml		

Molecola	DOSAGGI PRESCRIVIBILI	POSOLOGIE																		
NADROPARINA Fraxodi [®] , Seledie [®]	11.400 UI 0,6 ml	<p>Un'iniezione al giorno per 10 giorni alla dose di 171 U.I. antiXa/kg. A titolo di esempio e in funzione del peso del paziente le posologie da somministrare sono le seguenti:</p> <table> <tr><td><50</td><td>0,4 ml</td><td>7600 UI</td></tr> <tr><td>50-59</td><td>0,5 ml</td><td>9500 UI</td></tr> <tr><td>60-69</td><td>0,6 ml</td><td>11400 UI</td></tr> <tr><td>70-79</td><td>0,7 ml</td><td>13300 UI</td></tr> <tr><td>80-89</td><td>0,8 ml</td><td>15200 UI</td></tr> <tr><td>≥90</td><td>0,9 ml</td><td>17100 UI</td></tr> </table> <p>Se non ci sono controindicazioni, iniziare appena possibile una terapia orale anticoagulante. Non si deve interrompere il trattamento con nadroparina prima di aver raggiunto l'INR (International Normalised Ratio) richiesto.</p>	<50	0,4 ml	7600 UI	50-59	0,5 ml	9500 UI	60-69	0,6 ml	11400 UI	70-79	0,7 ml	13300 UI	80-89	0,8 ml	15200 UI	≥90	0,9 ml	17100 UI
	<50		0,4 ml	7600 UI																
	50-59		0,5 ml	9500 UI																
60-69	0,6 ml	11400 UI																		
70-79	0,7 ml	13300 UI																		
80-89	0,8 ml	15200 UI																		
≥90	0,9 ml	17100 UI																		
15.200 ui 0,8 ml																				
19.000 ui 1 ml																				
PARNAPARINA Fluxum [®]	4250 UI 0,4 ML	<p>Due iniezioni/die per via sottocutanea di 0,6 ml (6.400 U.I. aXa): la terapia va protratta per almeno 7-10 giorni. Questa terapia può essere preceduta da 3-5 giorni di terapia con 12.800 U.I. aXa per via endovenosa in infusione lenta.</p> <p>Dopo la fase acuta, la terapia può essere protratta con 0,8 ml (8.500 U.I. aXa) per via s.c./die, 0,6 ml (6.400 U.I. aXa) per via s.c./die, oppure con 0,4 ml (4.250 U.I. aXa) per via s.c./die per altri 10-20 giorni.</p> <p>Se non ci sono controindicazioni, iniziare appena possibile una terapia orale anticoagulante. Non si deve interrompere il trattamento prima di aver raggiunto l'INR (International Normalization Ratio) richiesto.</p>																		
	6400 UI 0,6 ML																			
	8500 UI 0,8 ML																			
REVIPARINA Clivarina [®]	1750 UI 0,25 ml	<p>Nel trattamento acuto della trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, posologia fissa giornaliera di reviparina sodica 175 U.I. aXa pro kg di peso da ripartirsi in 2 iniezioni sottocutanee nelle 24 ore per 5-10 giorni consecutivi</p>																		
	4200 UI 0,6 ml																			
	6300 UI 0,9 ml																			
Fondaparinux Arixtra [®]	2,5 mg 0,5 ml	<p>Trattamento della trombosi venosa superficiale 2,5 mg al giorno, sottocute. I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea, acuta, sintomatica ed isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo l'esclusione di Trombosi Venosa Profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino ad un massimo di 45 giorni nei pazienti ad elevato rischio di complicanze tromboemboliche (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 della scheda tecnica). Ai pazienti si dovrebbe raccomandare l'autoiniezione del prodotto quando a giudizio del medico essi vogliono farlo e ne siano in grado. I medici devono fornire chiare istruzioni per l'autoiniezione. Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico o ad altre procedure invasive: Nei pazienti con trombosi venosa superficiale che devono sottoporsi a intervento chirurgico o ad altre procedure invasive, fondaparinux, laddove possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti all'intervento chirurgico. Il trattamento con fondaparinux può ricominciare dopo almeno 6 ore dall'intervento chirurgico sempre che sia stata ottenuta l'emostasi.</p>																		
	5 mg 0,4 ml																			
	7,5 mg 0,4 ml																			
	10 mg 0,8 ml																			
		<p>La dose raccomandata di fondaparinux è 7,5 mg (per pazienti con peso corporeo ≥ 50, ≤ 100 kg) una volta al giorno somministrata tramite iniezione sottocutanea.</p> <p>Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg. Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.</p>																		

PARAGRAFO 4.

PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI

Molecola	DOSAGGIO	CONCEDIBILITÀ
BEMIPARINA Ivor®	2.500 ui 0,2 ml	Per i pazienti sottoposti a sedute di emodialisi ripetute della durata di non più di 4 ore e senza rischio di sanguinamento, la prevenzione della coagulazione nella circolazione extracorporea durante emodialisi si ottiene iniettando una sola dose in forma di bolo nella linea arteriosa del circuito all'inizio della seduta dialitica. DOSAGGI: < 60 kg: 2.500 UI > 60 kg: 3.500 UI
	3.500 UI 0,2 ml	
DALTEPARINA Fragmin®	5.000 ui 0,2 ml	fino a 4 ore di durata; 5000 UI all'inizio della dialisi
ENOXAPARINA Clexane®	2000 ui 0,2 ml	Somministrazione per via intravascolare: nei pazienti da sottoporre a ripetute sedute di emodialisi, la prevenzione della coagulazione entro il circuito emodialitico può essere ottenuta con la somministrazione di una dose pari a 100 U.I./kg nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta. Questa dose è solitamente sufficiente per la conduzione di una seduta della durata di 4 ore. Qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, si potrà ricorrere alla somministrazione di una ulteriore dose di 50-100 U.I./kg, a seconda del tempo mancante alla fine della seduta. Nei pazienti ad alto rischio emorragico (in particolare nel caso di sedute di emodialisi pre o post operatorie) o che presentino sindromi emorragiche in evoluzione, le sedute di dialisi potranno essere effettuate utilizzando una dose di 50 U.I./kg (accesso vascolare doppio) o di 75 U.I./kg (accesso vascolare semplice).
	4000 ui 0,4 ml	
NADROPARINA Fraxiparina® , Seleparina®	2.850 UI 0,3 ml	In quei pazienti che non presentano rischio emorragico e per una seduta di una durata inferiore o uguale a 4 ore, praticare all'inizio della seduta un'iniezione, nell'accesso arterioso, di una dose unica, valutata in funzione del peso del paziente, dell'ordine di 64,6 U.I. antiXa/kg. DOSAGGI: < 50 kg: 0,3 ml 50-69: 0,4 ml ≥ 70 kg: 0,6 ml Se necessario la dose sarà adattata caso per caso in funzione del paziente e delle condizioni tecniche di dialisi. Per i soggetti che presentano un aumentato rischio emorragico le sedute di dialisi potranno essere effettuate utilizzando una dose ridotta della metà. Per sedute di una durata superiore a 4 ore è possibile somministrare un'ulteriore dose ridotta. Per le sedute di dialisi successive, se necessario, la dose può essere adattata in base all'effetto osservato inizialmente. I pazienti devono essere attentamente monitorati nel corso della seduta di dialisi per l'eventuale comparsa di segni di emorragia o di coagulazione nel circuito dialitico.
	3.800 UI 0,4 ml	
	5.700 UI 0,6 ml	

Parnaparina e Reviparina non hanno indicazione nella prevenzione della coagulazione in emodialisi

PARAGRAFO 5.

INDICAZIONI CARDIOLOGICHE

DALTEPARINA Fragmin®

Malattia coronaria instabile quale l'angina instabile e IMA non Q in associazione con ASA	
DOSAGGIO	CONCEDIBILITÀ
10.000 ui 0,4 ml	<p>120 UI/kg per via sottocutanea 2 volte al giorno fino ad un massimo di 10.000 UI/12 ore. La durata del trattamento è di almeno 6 giorni e può essere continuata secondo il parere del medico.</p> <p>Nei pazienti in attesa della rivascolarizzazione (PTCA o CABG), dovrebbe essere somministrato fino al giorno dell'intervento.</p> <p>Dopo la fase di stabilizzazione iniziale di 5-7 giorni al dosaggio di 120 UI/kg di peso corporeo, due volte al giorno, la posologia sarà fissata a 5.000 UI due volte/die, per le donne di peso corporeo inferiore a 80 kg e per gli uomini di peso corporeo inferiore a 70 kg, oppure a 7.500 UI due volte/die, per le donne di peso corporeo superiore/uguale a 80 kg e per gli uomini di peso corporeo superiore/uguale a 70 kg. La durata complessiva del trattamento non dovrà superare 45 giorni.</p>
2.500 ui 0,2 ml	
5.000 ui 0,2 ml	
7.500 ui 0,3 ml	

ENOXAPARINA Clexane® e Clexane T®

Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q in associazione con ASA.	
DOSAGGIO	CONCEDIBILITÀ
2000 UI 0,2 ml	<p>La dose di enoxaparina sodica raccomandata è di 100 U.I. anti-Xa (1 mg)/kg ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata contemporaneamente ad acido acetilsalicilico per via orale (da 100 a 325 mg al giorno). Il trattamento di questi pazienti con enoxaparina sodica dovrà essere prescritto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni</p>
4000 UI 0,4 ml	
10000 UI 1 ml	
8000 UI 0,8 ml	
6000 UI 0,6 ml	

Trattamento dell'IMA con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica o da sottoporre a successivo intervento coronario percutaneo (trattamento: generalmente da 2-8 gg)

DOSAGGIO	CONCEDIBILITÀ
10000 UI 1 ml	<p>Somministrazione per bolo endovenoso: Il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione endovenosa in bolo seguita immediatamente da una iniezione sottocutanea.</p> <p>Somministrazione per via endovenosa / sottocutanea La dose di enoxaparina sodica raccomandata è una singola somministrazione endovenosa in bolo di 3.000 U.I. aXa (30 mg) più 100 U.I. aXa (1 mg)/kg per iniezione sottocutanea, seguita da 100 U.I. aXa (1 mg)/kg ogni 12 ore per iniezione sottocutanea (al massimo 10.000 U.I. aXa (100 mg) solo per le prime due dosi, seguite da 100 U.I. aXa (1 mg)/kg per le dosi rimanenti). Per il dosaggio in pazienti con età maggiore di 75 anni, vedere paragrafo 4.4 Precauzioni per l'uso – Pazienti anziani. Se somministrata in concomitanza con un agente trombolitico (fibrina-specifico o non fibrina-specifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'intervallo di tempo compreso fra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica. Tutti i pazienti devono ricevere acido acetilsalicilico (ASA) non appena viene posta la diagnosi di infarto del miocardio acuto con sovraslivellamento del segmento ST ed essere mantenuti sotto terapia (da 75 a 325 mg una volta al giorno), se non controindicato. La durata raccomandata per il trattamento con enoxaparina sodica è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Per i pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo: se l'ultima somministrazione sottocutanea di enoxaparina sodica è stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna dose aggiuntiva. Se l'ultima somministrazione sottocutanea è stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrato un bolo endovenoso di 30 I.U. aXa (0,3 mg) /kg di enoxaparina sodica.</p>
8000 UI 0,8 ml	
6000 UI 0,6 ml	

NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®**Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q**

DOSAGGIO	CONCEDIBILITÀ			
2.850 UI 0,3 ml 3.800 UI 0,4 ml 5.700 UI 0,6 ml 7.600 UI 0,8 ml 9.500 UI 1 ml	Somministrazione due volte al giorno (ogni 12 ore). La durata del trattamento è generalmente di 6 giorni. In studi clinici in pazienti con angina instabile e infarto miocardico non-Q, la nadroparina è stata somministrata in associazione ad acido acetilsalicilico ad una dose massima di 325 mg al giorno. La dose iniziale deve essere somministrata in bolo endovenoso di 86 U.I. antiXa/kg, seguito da iniezioni sottocutanee di 86 U.I. antiXa/kg. La dose deve essere stabilita in base al peso del paziente.**			
	Volume da iniettare: Peso corporeo (kg)	Bolo iniziale endovenoso	Iniezioni sottocutanee (ogni 12 ore)	U.I. antiXa corrispondenti
	< 50	0,4 ml	0,4 ml	3800
	50-59	0,5 ml	0,5 ml	4750
	60-69	0,6 ml	0,6 ml	5700
	70-79	0,7 ml	0,7 ml	6650
	80-89	0,8 ml	0,8 ml	7600
	90-99	0,9 ml	0,9 ml	8550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9500	

REVIPARINA Clivarina®**Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale per cutanea (PTCA)**

DOSAGGIO	CONCEDIBILITÀ
1750 UI 0,25 ml	7.000 U.I. aXa (1 ml) in bolo (attraverso il catetere femorale) prima della procedura, seguita da 10.500 U.I. aXa (1,5 ml) per infusione venosa in 24 ore. L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottocutaneo della cintura addominale anterolaterale e posterolaterale, alternando il lato destro ed il lato sinistro. L'ago deve essere introdotto interamente, deve essere inserito e rimosso perpendicolarmente e non tangenzialmente nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Il volume residuo della siringa pronta è dovuto al procedimento di fabbricazione e ne è stato tenuto conto in corso di riempimento.
4200 UI 0,6 ml	
6300 UI 0,9 ml	

Fondaparinux Arixtra®

1. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento 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 sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.

DOSAGGIO	CONCEDIBILITÀ
2,5 mg 0,5 ml	<p>La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux viene somministrata in endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine.</p> <p>Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica non-primaria, durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica locale, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4 della scheda tecnica). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal STEMI, il trattamento con fondaparinux venne iniziato non prima che fossero trascorse tre ore dalla rimozione del catetere.</p> <p>Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG) Nei pazienti STEMI o UA/NSTEMI che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico(CABG), fondaparinux, quando possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti l'intervento e può essere ri-somministrato 48 ore dopo l'intervento chirurgico.</p>

PARAGRAFO 6.

GRAVIDANZA E PUERPERIO

Con determina Aifa 998/2016 pubblicata nella GU serie generale n. 183 del 06-08-2016, l'AIFA ha incluso le Eparine a Basso Peso Molecolare tra i farmaci erogabili a carico del SSN con la legge 648/96 **per la profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio**, dietro prescrizione specialistica (Piano Terapeutico e consenso informato) nel rispetto dei seguenti **criteri di inclusione**:

- *pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);*
- *pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero ≥ 3 , o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);*
- *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);*
- *precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita «sine causa» (profilassi);*
- *valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34 settimana fino al parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento).*
- *pazienti gravide con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi (profilassi);*
- *pazienti gravide con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (profilassi);*

I Criteri di esclusione sono:

1. *aneuploidia fetale in gravidanze pregresse;*
2. *malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza incorso;*
3. *cariotipo parentale anomalo;*
4. *piastrinopenia (< 50.000/microl);*
5. *diatesi emorragiche note;*
6. *allergia alle EBPM.*

Piano terapeutico: fino a 41 settimane circa (calcolando dalla positivizzazione del test di gravidanza - circa 5 settimane di età gestazionale e includendo fino a 6 settimane di puerperio).

EBPM	Dosaggio giornaliero	
	Profilassi	Trattamento
ENOXAPARINA	4000 U/die	100 U/Kg/12h
NADROPARINA	2850 U/die ≤ 70 Kg 3800 U/die > 70 Kg	180 UI/Kg/24h
DALTEPARINA	5000 U/24h	200 U/Kg/24h

Altre condizioni da osservare (ai sensi del provvedimento 20.07.2000, GURI 219 del 19-09-2000 e 232 del 4-10-2000):

- **Istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento** (scheda come da provvedimento 31-01-2001 pubblicato in GU n. 70 del 24 marzo 2001)
- **Acquisizione del consenso informato, da allegarsi al piano terapeutico su template regionale**

- **Dispensazione del farmaco ESCLUSIVAMENTE per il tramite della farmacia dell'ASP di residenza (NON IN FARMACIA PRIVATA)**
- Rilevamento e trasmissione della spesa (a carico della farmacia ospedaliera o territoriale che ha dispensato).

Dati da inserire nel registro		
Storia personale	Evento trombo embolico: indicare se idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici	Eventi ostetrici: indicare tipo di evento e in quante gravidanze si è verificato
Gravidanza in corso	Evento trombo embolico: indicare settimane di gestazione o giorno di puerperio in cui si verifica	Complicanze materne o fetali che si verificano nel corso della gestazione. Eventi emorragici (indicare sede). Manifestazioni allergiche, piastrinopenia materna insorta in corso di gravidanza
Outcome della gravidanza in corso	Outcome materno: parto spontaneo, taglio cesario, emorragie (indicare sede complicanze materne)	Outcome fetale: sesso neonato nato vivo: si/no Peso alla nascita Condizioni patologiche del neonato da registrare prima della dimissione

Per i pazienti residenti nell'ASP di Palermo la dispensazione avviene:

- PALERMO: Farmacia Territoriale, via Pindemonte, 88
 PROVINCIA: Presso i seguenti poli territoriali di distribuzione
 CEFALÙ - via S. Pasquale 13
 PETRALIA - C.da S. Elia c/o P.O. M.SS. Dell'Alto
 TERMINI IMERESE - via S.Cimino c/o P.O. Cimino
 BAGHERIA – via Mattarella 166
 CORLEONE - via Don Colletto 25
 LERCARA FRIDDI - via Francesco Cali
 PARTINICO - via Circonvallazione c/o P.O. Civico
 CARINI – Piazza San Francesco
 MISILMERI - via G. Scarpello 53

NOTA BENE: Per quanto non espressamente indicato si rimanda alle determinate Aifa 998-1489/2016



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Modello di Piano Terapeutico per la prescrizione delle EBPM per la profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio (1)

Nome e Cognome dell'assistita _____
 data di nascita _____ C.F. _____
 Indirizzo _____ Tel. _____
 ASP di residenza dell'assistita _____ Prov. _____ Regione _____

Diagnosi: _____

Barrare uno dei seguenti criteri di inclusione:

- pregresso evento trombo embolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estro progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi)*
- pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero ≥ 3 , o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi)*
- una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20° settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi)*
- precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita "sine causa" (profilassi)*
- valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del 1° trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34° settimana fino al parto. Dalla 14° alla 34° settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento)*
- paziente gravida con deficienza congenita di fattori della coagulazione in omozigosi o doppia eterozigosi (profilassi)*
- paziente gravida con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (profilassi) formulata da⁽²⁾:*

Farmaco prescritto (specialità):

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> <i>dalteparina</i> | <input type="checkbox"/> 5000 U/die in profilassi | <input type="checkbox"/> 200 U/Kg/24h in trattamento |
| <input type="checkbox"/> <i>enoxaparina</i> | <input type="checkbox"/> 4000 U/die in profilassi | <input type="checkbox"/> 100 U/Kg/12h in trattamento |
| <input type="checkbox"/> <i>nadroparina</i> | <input type="checkbox"/> 2850 U/die in profilassi fino a 70 Kg | <input type="checkbox"/> 180 U/Kg/24h in trattamento |
| | <input type="checkbox"/> 3800 U/die in profilassi > 70 Kg | |

Prescrizione ai sensi _____

Posologia _____

Durata prevista del trattamento ⁽³⁾ _____

Prima prescrizione () Prosecuzione della cura ()

Programmazione eventuali successivi controlli _____

Data _____

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO PRESCRITTORE⁽⁴⁾ _____

1) Da redigere in triplice copia ed inviare al Servizio di Farmacia dell'ASP, la terza copia deve essere trattenuta dal medico che compila la scheda.
 2) Specificare la tipologia di Struttura e denominazione.
 3) Non oltre il periodo consentito dalla determine AIFA.
 4) I dati identificativi del medico devono essere tali da poter permettere eventuali tempestive comunicazioni.

PARAGRAFO 7.

ONCOLOGIA

Ai sensi della legge 648/96, vige un'estensione di indicazioni relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura.

A SEGUITO AGGIORNAMENTO DELL'ALLEGATO 1- LEGGE 648/96 DEL MESE DI LUGLIO 2016, SONO PRESCRIVIBILI TUTTE LE EBPM NELLA SEGUENTE INDICAZIONE:

Utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KHORANA > 3) [con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo], erogabile a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale soltanto ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n. 648 (G.U. serie generale n. 118 del 23-05-2011).

BIBLIOGRAFIA.

Mandalà M, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2011; 22 (suppl. 6): 85-92.

Lyman GH, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol, 2013; 31: 2189-2204

Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):943-9. Epub 2009 Aug 31.

Modalità di prescrizione ed erogazione:

Lo specialista, ematologo o oncologo, compila il piano terapeutico riportando l'indicazione terapeutica seguita dalla dicitura "ai sensi della legge 648/96". Al suddetto piano allega il consenso informato del paziente.

Il piano terapeutico non necessita di autorizzazione.

Il paziente si reca, con piano terapeutico e consenso informato, per il ritiro del farmaco presso:

PALERMO: Farmacia Territoriale, via Pindemonte, 88
PROVINCIA: Presso i seguenti poli territoriali di distribuzione
CEFALÙ - via S. Pasquale 13
PETRALIA - C.da S. Elia c/o P.O. M.SS. Dell'Alto
TERMINI IMERESE - via S.Cimino c/o P.O. Cimino
BAGHERIA – via Mattarella 166
CORLEONE - via Don Colletto 25
LERCARA FRIDDI - via Francesco Cali
PARTINICO - via Circonvallazione c/o P.O. Civico
CARINI – Piazza San Francesco
MISILMERI - via G. Scarpello 53

FARMACO	COSA RIPOSTA LA SCHEDA TECNICA
BEMIPARINA	La sicurezza e l'efficacia dell'uso di bemiparina nei bambini non sono state stabilite, quindi non se ne raccomanda l'uso nei bambini.
DALTEPARINA	L'esperienza clinica del trattamento di pazienti pediatriche è limitata. Se viene usato nei bambini i livelli di attività anti-Xa devono essere monitorati. Il flacone da 100.000 UI/4 ml contiene alcol benzilico. La somministrazione a neonati prematuri di medicinali contenenti alcol benzilico come conservante è stata associata a casi fatali di sindrome da difficoltà respiratorie (Gasping Syndrome) (cfr par.4.6). Le formulazioni contenenti alcool benzilico non devono essere somministrate ai bambini prematuri o ai neonati. L'alcool benzilico può causare reazioni tossiche e anafilattoidi in neonati e bambini fino a 3 anni di età (cfr par.6.1). Sono disponibili formulazioni alternative che non contengono alcool benzilico. La sicurezza e l'efficacia di FRAGMIN nei bambini non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei par. 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Per il monitoraggio dei livelli anti-Xa nei bambini cfr par. 04.2 Posologia e modo di somministrazione della scheda tecnica autorizzata.
ENOXAPARINA	Non sono presenti riferimenti in scheda tecnica
NADROPARINA	La nadroparina non è raccomandata nei bambini ed adolescenti in quanto non esistono dati sufficienti di sicurezza ed efficacia per stabilire il dosaggio nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.
PARNAPARINA	Non sono presenti riferimenti in scheda tecnica
REVIPARINA	Clivarina è controindicata nei bambini
FONDAPARINUX	L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini e ragazzi al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Gli usi in pediatria sono da considerarsi off label tranne nei casi della legge 648/96 che, nell'allegato P5, "Lista farmaci pediatriche sangue e organi eritropoietici" (aggiornata a luglio 2012), autorizza, a carico del SSN, i seguenti principi attivi ed indicazioni pediatriche:

ENOXAPARINA (CLEXANE®)

DALTEPARINA (FRAGMIN®)

Per le indicazioni:

Profilassi e terapia delle trombosi venose profonde e della embolia polmonare, anche correlate a catetere venoso centrale anche con somministrazione endovenosa.

Trattamento della trombosi arteriosa.

Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata.

Lo specialista compila il piano terapeutico riportando l'indicazione terapeutica seguita dalla dicitura "ai sensi della legge 648/96". Al suddetto piano allega il consenso informato del paziente.

Il piano terapeutico non necessita di autorizzazione.

Il paziente si reca, con piano terapeutico e consenso informato, per il ritiro del farmaco esclusivamente presso **le farmacie territoriali delle aziende sanitarie provinciali di residenza del paziente, come riportato nel paragrafo precedente.**

PARAGRAFO 9.

D.A. 116/2014
REPUBBLICA ITALIANA
REGIONE SICILIANA



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Disposizioni inerenti la prescrizione di Eparine a Basso Peso Molecolare

- Visto** lo Statuto della Regione Siciliana;
- Visto** la legge 23 dicembre 1978, n.833;
- Visto** la legge regionale n. 6/81;
- Visto** il D.Lvo n.502/92 riguardante il riordino della disciplina della materia sanitaria a norma dell'art.1 della legge 23 ottobre 1992 n.421, e successive modificazioni e integrazioni;
- Visto** la legge regionale 14 aprile 2009, n. 5 di riordino del Servizio Sanitario Regionale;
- Visto** la Legge Regionale 2 maggio 2007, n. 12 e, in particolare, l'articolo 9, comma 15 della Legge medesima;
- Visto** il patto per la Salute 2010 – 2012 di cui all'intesa Stato – Regioni del 3 dicembre 2009;
- Visto** il D.L. 31 maggio 2010, n. 78, convertito in Legge 30 luglio 2010, n. 122, recante "Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica";
- Visto** il D.A. 3254 del 30 dicembre 2010, con il quale è stata resa esecutiva la delibera di Giunta n. 497 del 30 dicembre 2010 di approvazione del "Programma Operativa 2010 – 2012 per la prosecuzione del Piano di Contenimento e riqualificazione del Sistema Sanitario Regionale 2007 – 2009, richiesta ai sensi dell'Articolo 11 del D.L. 31 maggio 2010 n. 78 convertito dalla Legge 30 luglio 2010 n. 122";
- Visto** il D.A. del 12 agosto 2010, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n. 38 del 27 agosto 2010, recante "Regolamento di gestione delle prescrizioni";
- Visto** il D.A. n. 2055 del 5 ottobre 2012, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n. 46 del 26 ottobre 2012, recante "Disposizioni inerenti le prescrizioni suggerite";
- Visto** il D.L. n. 98 del 6 luglio 2011 recante "Disposizioni urgenti per la stabilizzazione finanziaria", convertito, con modificazioni, in Legge n.111 del 15 luglio 2011;
- Visto** il Piano Operativo di Consolidamento e Sviluppo 2013 – 2015, in corso di validazione;
- Visto** l'elenco dei principi attivi inclusi nel PHT di cui alla determinazione AIFA del 29.10.2004 pubblicata sul S.O. n.162 alla G.U. n.259 del 4.11.2004 e successive modifiche ed integrazioni;
- Visto** il D.A. del 26 luglio 2012 che tra l'altro prevede l'estensione a trenta giorni del periodo massimo di terapia da erogare successivamente alle dimissioni dal ricovero;
- Visto** il D.A. n.3 dell'8 gennaio 2014 recante "Approvazione dell'Accordo per la distribuzione per conto dei farmaci inclusi nel PHT";
- Considerato** la Determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco n. 662 del 2013 pubblicata sulla G.U.R.I. n. 175 del 27 luglio 2013 che ha limitato le condizioni e le modalità d'impiego delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) in PHT alle seguenti indicazioni: "profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore";
- Ritenuto** di rendere obbligatoria, sulla lettera di dimissione ospedaliera, l'indicazione della diagnosi, del dosaggio e della durata della terapia con EBPM;
- Ritenuto** altresì di rendere obbligatoria per le prescrizioni di EBPM, l'apposizione sulla ricetta SSN, da parte del Medico prescrittore, della dicitura "PHT" qualora i suddetti farmaci siano prescritti secondo le indicazioni sopra riportate, per un periodo superiore a trenta giorni;

DECRETA

- Art.1** Ai fini del monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, il Medico è tenuto ad indicare sulla lettera di dimissione la diagnosi, il dosaggio e la durata della terapia con EBPM.
- Art.2** Le Aziende sanitarie provinciali, le Aziende ospedaliere, le Aziende ospedaliere universitarie e gli Istituti pubblici di ricovero e cura a carattere scientifico, assicurano all'atto della dimissione, l'erogazione del primo ciclo di terapia con EBPM fino ad un massimo di trenta giorni.
- Art.3** Qualora la durata della terapia con EBPM sia superiore a trenta giorni, o nei casi in cui il paziente è dimesso da una struttura non riconducibile a quelle di cui all'Articolo 2, il Medico prescrittore, dovrà riportare, nel campo dedicato alla prescrizione del farmaco sulla ricetta SSN, accanto al nome della specialità medicinale, la dicitura "PHT".
In tal caso, la ricetta SSN dovrà contenere esclusivamente la prescrizione di EBPM senza l'aggiunta di altri farmaci.
- Art.4** Le prescrizioni di EBPM che riportano la dicitura "PHT" dovranno essere dispensate esclusivamente secondo le modalità di cui al D.A. n.3 dell'8 gennaio 2014.
- Art.5** Eventuali misure sanzionatorie a fronte di prescrizioni inappropriate, saranno applicate ai sensi di quanto previsto dall'art. 9, comma 15 della L.r. 12/2007.

7 febbraio 2014

Il Dirigente Generale
Dr. Salvatore Sammartano

L'Assessore della Salute
Dr.ssa Lucia Borsellino

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana
ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Prot. N. 25619

Palermo 24-03-2014

Oggetto: Circolare esplicativa di applicazione del D.A. n. 116 del 7/02/2014 , recante *“Disposizioni inerenti la prescrizione di Eparine a Basso Peso Molecolare”*.

Ai Commissari Straordinari delle Aziende Sanitarie della Regione Siciliana
All'AIOP
Agli Ordini Provinciali dei Medici
A Federfarma
Ad Assofarm
LORO SEDI

Circolare n. 5 del 24-03-2014

Com'è noto con il D.A. n. 116 del 7 febbraio 2014 sono state stabilite le ***Disposizioni inerenti la prescrizione di Eparine a Basso Peso Molecolare***. In particolare, come riportato nelle premesse del suddetto Decreto *“la Determina dell’Agenzia Italiana del Farmaco n. 662 del 2013 pubblicata sulla G.U.R.I. n. 175 del 27 luglio 2013 che ha limitato le condizioni e le modalità d’impiego delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) in PHT alle seguenti indicazioni: “profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale, sia dopo intervento ortopedico maggiore, che dopo intervento di chirurgia generale maggiore”*.

Nel Decreto è riportato inoltre che, qualora le EBPM siano prescritte secondo le suddette indicazioni, per un periodo superiore a trenta giorni, il Medico prescrittore ha l’obbligo di apporre sulla ricetta SSN, la dicitura “PHT”. Pertanto, si ribadisce che le indicazioni delle EBPM classificate A PHT, che devono essere dispensate in nome e per Conto, sono esclusivamente la *profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore*.

Tutte le altre indicazioni terapeutiche autorizzate sono classificate A e quindi devono essere dispensate in regime di farmaceutica convenzionata.

La presente Circolare sarà trasmessa alla GURS per la pubblicazione.

**L’Assessore della Salute
Dr.ssa Lucia Borsellino**

**Il Dirigente Generale
Dr. Salvatore Sammartano**

**Il Responsabile del Servizio
Dr. Antonio Lo Presti**

Servizio 7 Farmaceutica - Piazza Ottavio Ziino, 24 – Palermo tel. 0917075623 – Fax 091 7075774

PARAGRAFO 10.

LE EPARINE IN PHT.

Per la categoria delle eparine a basso peso molecolare, la classificazione AIFA prevede che **solo alcune indicazioni** siano prescrivibili in fascia A-PHT e pertanto inseriti nell'accordo DPC (DISTRIBUZIONE PER CONTO).

La DPC è una modalità alternativa di distribuzione (articolo 8 della Legge 405/2001) che prevede l'erogazione di farmaci classificati in PHT, acquistati dalle aziende sanitarie, da parte della rete delle farmacie private e convenzionate. Tale accordo di distribuzione verrà applicato su tutto il territorio siciliano a far data dal 3 marzo 2014.

In particolare le indicazioni incluse in DPC per le EPARINE (Determina AIFA 266 del 16 luglio 2013, GURI n.175 del 27-7-2013) sono le seguenti:

“profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore”.

Essendo tali farmaci **prescritti a seguito ricovero e dimissione ospedaliera**, l'Assessorato Regionale ha emanato uno specifico decreto (il D.A. 116/14) che prevede, in caso di prescrizione di eparine in PHT, la compilazione della scheda di dimissione ospedaliera, l'erogazione del primo ciclo di terapia da parte delle farmacie ospedaliere delle aziende sanitarie ed infine la dicitura “PHT”, sulla ricetta SSN, che dovrà contenere esclusivamente la prescrizione di EBPM, senza l'aggiunta di altri farmaci.

Per quanto concerne il Fondaparinux, **tutte le indicazioni** sono invece classificate in fascia A-PHT e pertanto la prescrizione dovrà avvenire sempre secondo le modalità stabilite dalla DPC.

Molecola	PROFILASSI IN CHIRURGIA GENERALE	PROFILASSI IN CHIRURGIA ORTOPEDICA
BEMIPARINA Ivor®	2.500 UI 0,2 ml	3.500 UI 0,2 ml
DALTEPARINA Fragmin®	2.500 UI 0,2 ml	5.000 UI 0,2 ml
ENOXAPARINA Clexane®	4000 UI 0,4 ml	4000 UI 0,4 ml
ENOXAPARINA Clexane T®	NO	NO
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	2.850 UI 0,3 ml	* 2.850 UI 0,3 ml 3.800 UI 0,4 ml 5.700 UI 0,6 ml
NADROPARINA Fraxodi®, Seledie®	NO	NO
PARNAPARINA Fluxum®	3.200 UI 0,3 ml	4250 UI 0,4 ml
REVIPARINA Clivarina®	1750 UI	4200 UI 0,6 ml

* relativamente al peso del paziente

PARAGRAFO 11.

TERAPIA PONTE (BRIDGING THERAPY)

Per anticoagulazione ponte (Bridging Therapy) si intende la somministrazione di un anticoagulante a breve durata d'azione, di solito, una eparina, nel periodo perioperatorio, per effetto dell'interruzione temporanea della terapia anticoagulante orale.

L'obiettivo principale della terapia ponte è quello di ridurre il rischio tromboembolico durante il periodo in cui la terapia anticoagulante orale è sconsigliata o controindicata e che l'anticoagulazione ponte sia attuata in modo da ridurre al minimo il rischio di sanguinamento perioperatorio.

Con determina Aifa 999/2016 pubblicata nella GU serie generale n. 183 del 06-08-2016, l'AIFA ha incluso le Eparine a Basso Peso Molecolare tra i farmaci erogabili a carico del SSN con la legge 648/96 per il trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging), dietro prescrizione specialistica (Piano Terapeutico e consenso informato)

nel rispetto dei seguenti criteri di inclusione:

- **pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo.**
- **pazienti portatori di valvole meccaniche con INR<1,5** (allegato 8 legge 648/96-gennaio 2017)

Criteri di esclusione:

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 (detartrasi), biopsie ossee).

Piano terapeutico: previsione fino a 10 giorni, dosaggi profilattici o terapeutici di EBPM a seconda del rischio tromboembolico. Rischio basso moderato: dosaggio profilattico; rischio elevato: dosaggio sub-terapeutico (70 % della dose terapeutica).

Tabella 1 - Dosaggio giornaliero per via sottocutanea di EBPM per pazienti con rischio basso e moderato di tromboembolismo.

EBPM	Dosaggio giornaliero
Nadroparina	2850-3800-5700 U/die
Enoxaparina	4000 U/die
Reviparina	1750-4200 U/die
Dalteparina	5000 U/die
Bemiparina	3500 U/die
Parnaparina	4250 U/die

Tabella 2 - **Dosaggio giornaliero per via sottocutanea per il bridging da terapia anticoagulante orale (TAO)**

Dosaggio giornaliero per peso corporeo	Nadroparina	Enoxaparina	Dalteparina	Reviparina	Pamaparina	Bemiparina
< 50 kg	2850 U × 2 = 0.3 cc × 2/die	2000 U × 2 = 0.2 cc × 2/die	-----	-----	3200 U × 2/die	3500 U × 1/die
50-69 kg	3800 U × 2 = 0.4 cc × 2/die	4000 U × 2 = 0.4 cc × 2/die	7500 U × 1/die	4200 U × 2/die	4250 U × 2/die 5	-----
70-89 kg	5700 U × 2 = 0.6 cc × 2/die	6000 U × 2 = 0.6 cc × 2/die	10000 U × 1/die	-----	6400 U × 2/die	-----
90-110 kg	7600 U × 2 = 0.8 cc × 2/die	8000 U × 2 = 0.8 cc × 2/die	12500 U × 1/die	6300 U × 2/die	-----	7500 U × 1/die
> 110 kg	9500 U × 2 = 1.0 cc × 2/die	10000 U × 2 = 1.0 cc × 2/die	15000 U × 1/die	6300 U × 2/die	-----	-----

La dispensazione avviene per il tramite delle farmacie territoriali delle ASP di residenza del paziente.

Altre condizioni da osservare (provvedimento del 20 luglio 2000, GU n. 219 del 19-09-2000 e n. 232 del 4-10-2000:

- Istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (scheda come da provvedimento 31-01-2001 pubblicato in GU n. 70 del 24 marzo 2001)
- Acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del farmaco
- Rilevamento e trasmissione della spesa

Dati da inserire nel registro

	Sanguinamento a 7 giorni	Eventi trombo embolici a 30 giorni
Tipo di Intervento chirurgico		
Tipo di procedura invasiva		

NOTA BENE: Per quanto non espressamente indicato si rimanda alla determina Aifa 999/2016

PARAGRAFO 12.

SOVRADOSAGGIO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE E FONDAPARINUX

Sostanza attiva	Azioni da intraprendere
<p>Nadroparina</p>	<p>La manifestazione clinica più evidente del sovradosaggio, sia per via sottocutanea che endovenosa, è l'emorragia. In tal caso deve essere effettuata una conta piastrinica e devono essere misurati gli altri parametri di coagulazione. I sanguinamenti minori raramente richiedono una terapia specifica e generalmente è sufficiente ridurre o ritardare le dosi successive di nadroparina.</p> <p>Soltanto nei casi gravi si deve prendere in considerazione l'uso della protamina solfato, che neutralizza in gran parte l'effetto anticoagulante della nadroparina, anche se rimane parte dell'attività antiXa.</p> <p>0,6 ml di protamina solfato neutralizzano circa 950 U.I. antiXa di nadroparina. Per la quantità di protamina da iniettare si deve tenere conto del tempo trascorso dall'iniezione di eparina ed eventualmente effettuare una riduzione della dose di protamina.</p>
<p>Dalteparina</p>	<p>Un sovradosaggio accidentale per via sottocutanea di dosi massive di Dalteparina potrà determinare complicazioni emorragiche per la comparsa di attività anticoagulante, in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina (solfato o cloridrato).</p> <p>La dose di Protamina deve essere pari a quella di Dalteparina iniettata, ossia: 1 mg di protamina inibisce l'effetto di 100 UI anti-Xa di dalteparina sodica; la protamina abolisce l'allungamento del tempo di coagulazione, mentre l'attività plasmatica anti-Xa viene neutralizzata di circa il 25-50%.</p> <p>In queste condizioni, ed anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa non viene mai totalmente neutralizzata (massimo 60% circa), e permette così la persistenza di un'attività antitrombotica.</p> <p>La protamina ha di per sé un effetto inibitorio sull'emostasi primaria e deve essere utilizzata solo in casi urgenti.</p>
<p>Enoxaparina</p>	<p>Un sovradosaggio accidentale di Enoxaparina per via extracorporea (intravascolare) o sottocutanea, potrà determinare complicazioni emorragiche per la comparsa di attività anticoagulante, in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina (solfato o cloridrato).</p> <p>La dose di protamina deve essere pari a quella di enoxaparina iniettata ossia: 1 mg o 100 unità anti-eparina di protamina per neutralizzare l'attività anti-IIa, determinata da 1 mg (100 U.I. aXa) di enoxaparina, se l'enoxxaparina è stata somministrata nelle precedenti 8 ore.</p> <p>Se invece l'enoxxaparina 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. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina può non essere necessaria la somministrazione di protamina.</p> <p>Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa), e permette così la persistenza di un'attività antitrombotica.</p>

Sostanza attiva	Azioni da intraprendere
Reviparina	<p>Il sovradosaggio accidentale per somministrazione di dosi di eparina a basso peso molecolare produce ipocoagulabilità e dunque aumenta il rischio di emorragia.</p> <p>A dosi terapeutiche si possono osservare sanguinamenti minori o ematomi in sede d'iniezione, tali da non richiedere interruzioni di trattamento.</p> <p>L'iniezione endovenosa lenta di Protamina (solfato o cloridrato) come antidoto neutralizza completamente e immediatamente l'attività anticoagulante di Reviparina (attività anti-IIa) mentre l'attività anti-Xa viene neutralizzata solo in parte.</p> <p>La dose di protamina deve essere regolata sulla base della dose di Reviparina.</p> <p>Circa 17,5 mg di protamina sono necessari per neutralizzare una dose di reviparina (1432 UI).</p> <p>L'emivita di eparina a basso peso molecolare deve essere presa in considerazione. 1 mg di protamina neutralizza 81,8 UI anti-Xa di reviparina. La dose in bolo di protamina non deve superare i 50 mg (consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di protamina).</p>
Parnaparina	<p>Nel caso esso si verifichi accidentalmente un sovradosaggio, possono manifestarsi effetti legati all'attività anticoagulante (sanguinamento), normalmente non presenti alle dosi terapeutiche.</p> <p>Questi effetti possono essere neutralizzati mediante la somministrazione e.v. di solfato di protamina; sono necessari 0,6 ml di solfato di protamina per inibire 0,1 ml di Parnaparina.</p>
Bemiparina	<p>Il principale sintomo del sovradosaggio è l'emorragia. In caso di sanguinamento la Bemiparina deve essere sospesa in base alla gravità dell'emorragia e al rischio di trombosi.</p> <p>Le emorragie minori richiedono di rado un trattamento specifico. In caso di emorragie più importanti e può essere necessario somministrare protamina solfato.</p> <p>La neutralizzazione della Bemiparina con protamina solfato è stata studiata sia <i>in vitro</i> che <i>in vivo</i> al fine di controllare la riduzione dell'attività anti-Xa e l'effetto sul Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata (APTT).</p> <p>La protamina solfato esercita una parziale riduzione dell'attività anti-Xa per 2 ore dopo la sua somministrazione endovenosa, alla dose di 1.4 mg di protamina solfato ogni 100 UI di anti-Xa somministrata.</p>
Fondaparinux	<p>Dosi di fondaparinux superiori al regime raccomandato possono portare a un aumentato rischio di sanguinamento. Non vi sono antidoti noti al fondaparinux.</p> <p>Sovradosaggio associato a complicazioni emorragiche deve comportare l'interruzione del trattamento e la ricerca della causa primaria. Deve essere preso in considerazione l'avvio di una terapia appropriata quali emostasi chirurgica, trasfusione di sangue, trasfusione di plasma fresco, plasmaferesi.</p>

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Nadroparina	<p>Nadroparina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che ricevono agenti anti-coagulanti orali, (gluco-) corticosteroidi sistemici e destrani. Quando si inizia la terapia anti-coagulante orale nei pazienti che ricevono nadroparina, il trattamento deve essere continuato fino a che l'International Normalised Ratio (INR) si sia stabilizzato sul valore richiesto.</p> <p>Salicilati, FANS e farmaci anti-aggreganti piastrinici. Nella profilassi o nel trattamento di disturbi tromboembolici venosi e nella prevenzione della coagulazione durante l'emodialisi, l'uso concomitante di aspirina, di altri salicilati, di FANS e di agenti antiaggreganti piastrinici non è raccomandato, in quanto tali farmaci possono aumentare il rischio di emorragia. Quando tali combinazioni non possono essere evitate, si raccomanda di monitorare attentamente i parametri clinici e biologici.</p> <p>Negli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q, nadroparina è stata somministrata in associazione ad aspirina fino ad una dose massima di 325 mg al giorno di acido acetilsalicilico (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).</p> <p>Associazioni sconsigliate</p> <p>- Acido acetilsalicilico ed altri salicilati (per via generale) Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati). Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico.</p> <p>- FANS (per via generale) Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antiinfiammatori non steroidei). Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.</p> <p>- Ticlopidina: aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina). È sconsigliata l'associazione a forti dosi di eparina: l'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.</p> <p>- Altri antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc.): aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica). Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:</p> <p>- Anticoagulanti orali Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina. Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali: - rinforzare la sorveglianza clinica e biologica (tempo di Quick espresso in INR). - per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina. A causa del tempo di latenza necessario affinché l'anticoagulante orale sia pienamente efficace, si deve continuare il trattamento con eparina fino a quando l'INR si sia stabilizzato nel range terapeutico (compreso tra 2 e 3).</p> <p>- Glucocorticoidi (via generale) Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni. L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica.</p> <p>- Destrano (via parenterale) Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica). Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano. - In caso di somministrazione contemporanea di acido ascorbico, antistaminici, digitale, penicilline ev, tetraciline o fenotiazine si può avere una inibizione dell'attività del farmaco.</p>
Bemiparina	<p>Le interazioni della bemiparina con altri medicinali non sono state studiate e le informazioni riportate in questo paragrafo sono state ottenute con altre eparine a basso peso molecolare.</p> <p>Si sconsiglia la concomitante somministrazione di bemiparina con i seguenti medicinali: Antagonisti della vitamina K e altri anticoagulanti, acido acetilsalicilico ed altri salicilati e FANS, ticlopidina, clopidogrel e altri antiaggreganti piastrinici, glucocorticoidi sistemici e destrano. Tutti questi medicinali aumentano l'effetto farmacologico della bemiparina interferendo col suo effetto sulla coagulazione e/o sulla funzione piastrinica ed aumentando il rischio di emorragia.</p> <p>Se non si può evitare l'associazione, essa va eseguita sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio.</p> <p>I medicinali che aumentano la concentrazione sierica di potassio devono essere co- somministrati solo sotto un'attenta supervisione medica.</p> <p>L'interazione tra eparina e nitroglicerina per via endovenosa (che può ridurne l'efficacia) non può essere esclusa.</p>

<p>Reviparina Enoxaparina</p>	<p>Associazioni sconsigliate: Acido acetilsalicilico e altri salicilati (per via generale) Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati). Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico. FANS (per via generale) Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica e aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei). Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica. Ticlopidina Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina). E' sconsigliata l'associazione a forti dosi di eparina. L'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica. Altri antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc.) Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica). Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso: Anticoagulanti orali Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina. Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali: rinforzare la sorveglianza clinica; per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina. Glucocorticoidi (via generale) Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni. L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica. Destrano (via parenterale) Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica). Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.</p>
<p>Dalteparina Parnaparina</p>	<p>La somministrazione di terapie concomitanti con effetti sulla funzione emostatica, quali inibitori della funzione piastrinica, FANS, antagonisti dei recettori glicoproteina IIb/IIIa, antagonisti della vitamina K, trombolitici e destrano può aumentare il rischio emorragico. Somministrare con particolare cautela nei pazienti con insufficienza renale in terapia concomitante con FANS o alte dosi di ASA. Come le altre eparine, possono manifestare delle interazioni con: nitroglicerina, alte dosi di penicillina, sulfpirazone, probenecid, acido etacrinico, agenti citostatici, chinino, antistaminici, digitalici, tetracicline, fumo di tabacco e acido ascorbico. Associazioni sconsigliate Acido acetilsalicilico ed altri salicilati (per via generale) : Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati). Utilizzare altre sostanze con effetto antalgico o antipiretico. Comunque, se non ci sono specifiche controindicazioni, i pazienti con malattia coronarica instabile (angina instabile e infarto) non possono essere trattati con basse dosi di aspirina. Antinfiammatori non steroidei (per via generale): Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei). Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica. Ticlopidina: Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina). E' sconsigliata l'associazione con forti dosi di eparina. L'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica. Antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, indobufene, sulfpirazone, ecc.): aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica). Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso Anticoagulanti orali: Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina. Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali: rinforzare la sorveglianza clinica; per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina. Glucocorticoidi (via generale): Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni. L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica. Destrano (via parenterale) Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica). Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano</p>

Fondaparinux	<p>La somministrazione concomitante di fondaparinux e di sostanze che possono accrescere il rischio di emorragia aumenta il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Anticoagulanti orali (warfarin), inibitori piastrinici (acido acetilsalicilico), FANS (piroxicam) e digossina non hanno interagito con la farmacocinetica di fondaparinux. La dose di fondaparinux (10 mg) negli studi di interazione era più alta della dose raccomandata per le attuali indicazioni.</p> <p>Fondaparinux non influenza né l'attività INR di warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalicilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo steady state.</p> <p>Prosecuzione del trattamento con un altro farmaco anticoagulante</p> <p>Se la prosecuzione del trattamento deve essere iniziata con una eparina o con una EBPM, come regola generale la prima iniezione deve essere somministrata 1 giorno dopo l'ultima iniezione di fondaparinux.</p> <p>Se è richiesta la prosecuzione del trattamento con un antagonista della vitamina K, il trattamento con fondaparinux deve essere continuato finché non viene raggiunto il valore stabilito di INR.</p>
---------------------	---

SINTESI DELLE INFORMAZIONI RELATIVE AI FORMALISMI SULLE EPARINE E FONDAPARINUX

Eparine:

INDICAZIONE	COSA COMPILARE	EROGAZIONE DEL FARMACO
Profilassi della TVP <i>sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore</i>	Ricetta SSN riportante la dicitura DPC ovvero la dicitura PHT	Farmacie private esclusivamente in DPC
Altre indicazioni in profilassi	Ricetta SSN	Farmacie private
Trattamento della TVP	Ricetta SSN	Farmacie private
Cardiologiche e Nefrologiche	Ricetta SSN	Farmacie private
Gravidanza (vedi criteri)	Piano terapeutico + Consenso informato	Farmacie ASP
Pediatria (vedi criteri)	Piano terapeutico + Consenso informato	Farmacie ASP
Oncologia (vedi criteri)	Piano terapeutico + Consenso informato	Farmacie ASP
Terapia ponte (vedi criteri)	Piano terapeutico + Consenso informato	Farmacie ASP

Fondaparinux:

INDICAZIONE	COSA COMPILARE	EROGAZIONE DEL FARMACO
Tutte le indicazioni	Ricetta SSN riportante la dicitura DPC ovvero la dicitura PHT	Farmacie private esclusivamente in DPC

Note

- 1) In tutte le schede tecniche viene riportata la seguente avvertenza: "Per tutta la durata del trattamento con EBPM si deve effettuare il monitoraggio della conta piastrinica."
- 2) Per tutte le altre informazioni si rimanda alle schede tecniche ministeriali autorizzate
- 3) Non si assumono responsabilità per eventuali inesattezze in cui si è casualmente incorsi

