

Rev. 01	del 11/03/2021
Rev.02	del 02/08/2022

## **APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)**

- INDICE:
  - *Finalità del documento* pag.1
  - *Meccanismo d'azione* pag.1
  - *Indicazioni terapeutiche* pag.1
  - *Prescrivibilità* pag.4
  - *Usi delle EBPM (originator e biosimilari) inseriti nella legge 648/96* pag.7
  - *Uso dei biosimilari* pag.9
  - *Sitografia e bibliografia* pag.10
  - *Schede di prescrizione per indicazioni il L.648/96* pag.11

- FINALITA' DEL DOCUMENTO

Il presente documento è stato redatto per promuovere il corretto utilizzo delle **EPARINE a BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)** e del **FONDAPARINUX (FPX)** in Ospedale, nella continuità H-T e sul Territorio in considerazione delle molteplici indicazioni e del loro ampio utilizzo.

- MECCANISMO D'AZIONE

Le eparine sono sostanze anticoagulanti classificate in base al loro "peso molecolare".

- ✓ Le eparine standard (o non frazionate) sono normalmente somministrate per via intravenosa o per infusione e i loro effetti sulla coagulazione devono essere attentamente monitorati dopo la somministrazione.
- ✓ Le eparine a basso peso molecolare (o frazionate) possono essere somministrate per via sottocutanea e non richiedono uno stretto monitoraggio. Ciò vuol dire che quest'ultime possono essere utilizzate dai pazienti anche per le cure domiciliari.

Le EBPM sono da un punto di vista chimico GLICOSAMINOGLICANI e sono prodotte mediante processi di depolimerizzazione chimica o enzimatica a partire da eparine non frazionate. A seconda del processo di depolimerizzazione si ottengono EBPM diverse chimicamente, con diverso peso molecolare ma con stesso meccanismo d'azione. Si legano all'*antitrombina III* e agiscono inibendo sia il fattore *Xa* che i fattori *IIa*, *IXa* e *XIa* anche se questi ultimi in misura minore.

Il **FONDAPARINUX**, assimilabile alle EBPM in quanto inibitore del fattore *Xa*, è un prodotto sintetico con caratteristiche proprie.

- INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Le EBPM sono di uso ospedaliero e territoriale essendo classificate in **fascia A o A-PHT** per alcune indicazioni per la continuità assistenziale ospedale-territorio.

Di seguito, nella tabella 1, sono riassunte le indicazioni per le quali le EBPM sono autorizzate.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	
	PROFILASSI	TRATTAMENTO
<b>ENOXAPARINA</b> (B01AB05)	<p><u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.</p> <p><u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso in <u>pazienti non chirurgici</u> affetti da una patologia acuta (insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.</p> <p><u>Prevenzione</u> della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.</p>	<p><u>Trattamento</u> della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.</p> <p>Sindrome coronarica acuta: <u>trattamento</u> dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.</p> <p>Sindrome coronarica acuta: <u>trattamento</u> dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).</p>
<b>NADROPARINA</b> (B01AB06)	<p><u>Profilassi</u> delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica.</p> <p><u>Prevenzione</u> della coagulazione in corso di emodialisi.</p>	<p><u>Trattamento</u> delle trombosi venose profonde.</p> <p><u>Trattamento</u> dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q.</p>
<b>PARNAPARINA</b> (B01AB07)	<p><u>Profilassi</u> della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale ed ortopedica.</p> <p><u>Prevenzione</u> della coagulazione in corso di emodialisi.</p>	<p><u>Trattamento</u> della trombosi venosa profonda.</p> <p><u>Trattamento</u> dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q.</p>
<b>BEMIPARINA</b> (B01AB12)	<p><u>Prevenzione</u> delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale.</p> <p><u>Prevenzione</u> della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi.</p>	<p><u>Trattamento</u> delle trombosi venose profonde in presenza o in assenza di embolia polmonare durante la fase acuta.</p>
<b>TINZAPARINA</b> (B01AB10)	<p><u>Profilassi</u> della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico, in particolare ortopedico, generale o oncologico.</p> <p><u>Profilassi</u> della tromboembolia venosa in pazienti adulti non chirurgici, immobilizzati a causa di una condizione clinica acuta, ivi incluse: insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria acuta, infezioni gravi, neoplasia attiva, nonché esacerbazione di malattie reumatiche.</p> <p><u>Prevenzione</u> della coagulazione nei circuiti extra-corporei durante l'emodialisi e l'emofiltrazione negli adulti.</p>	<p><u>Trattamento</u> della trombosi e della malattia tromboembolica venosa (TEV), ivi inclusi la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare negli adulti.</p> <p><u>Trattamento</u> prolungato della tromboembolia venosa e prevenzione delle recidive in pazienti adulti con neoplasia attiva.</p>
<b>FONDAPARINUX</b> (B01AX05)	<p><u>Prevenzione</u> di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.</p> <p><u>Prevenzione</u> degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) negli adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali.</p> <p><u>Prevenzione</u> degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti 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.</p>	<p><u>Trattamento</u> di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante.</p> <p><u>Trattamento</u> della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare.</p>

Tabella 1; Fonte: RCP dei farmaci

È scientificamente dimostrato che la trombo-profilassi riduce significativamente gli eventi tromboembolici venosi; chirurgia ortopedica, chirurgia generale maggiore, chirurgia ginecologica e urologica sono gli ambiti di più esteso utilizzo.

Il rischio TVP in pazienti chirurgici e internistici può essere così schematizzato:

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

- **BASSO:** chirurgia minore in pazienti mobilizzati di età ≤ 40 anni senza fattori di rischio aggiuntivi; pazienti medici mobilizzati (*non si utilizzano farmaci anticoagulanti*).
- **MODERATO:** chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, chirurgia maggiore generale, urologica, ginecologica; pazienti medici allettati (*si utilizzano EBPM*).
- **ALTO:** sia dopo intervento ortopedico maggiore, che dopo intervento di chirurgia generale maggiore (*si utilizzano EBPM*).

Per quel che riguarda, invece, l'uso dell'eparina nel trattamento del tromboembolismo venoso (TEV), per la valutazione del rischio, sono utilizzati il **PADUA SCORE** e **CAPRINI SCORE** validati dalle linee guida nazionali e internazionali la cui rappresentazione è evidenziata nei seguenti schemi (tabella 2, tabella 3).

➤ La valutazione del rischio TEV in **ambito medico** viene effettuata con il **PADUA SCORE**:

PADUA PREDICTION SCORE	
FATTORE DI RISCHIO	PUNTEGGIO
Cancro attivo (metastasi locali e/o distali e/o CT o RT effettuata negli ultimi 6 mesi)	3
TEV precedente (escluse le trombosi venose superficiali)	3
Ipomobilità (sia per le limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico per almeno 3 giorni)	3
trombofilia nota (difetti di AT, proteina C o S, FV Leiden, variante protrombinica 20210, LAC/APA)	3
Trauma e/o chirurgia recente (< 1 mese)	2
ETA' <sup>3</sup> 70 anni	1
Insuff. cardiaca e/o respiratoria	1
IMA o Stroke	1
Infez. acuta e/o Pat. reumatica	1
Obesità (BMI ≥30 Kg/m <sup>2</sup> )	1
Trattamento ormonale in atto	1
<b>SCORE TOTALE</b>	
< 4 BASSO RISCHIO DI TEV	
≥ 4ALTO RISCHIO DI TEV	

Tabella 2; Fonte: linee guida ACCP

➤ La valutazione del rischio TEV in **ambito chirurgico** può essere effettuata con il **CAPRINI SCORE**:

CAPRINI SCORE							
Ciascun fattore di rischio vale 1 punto		Ciascun fattore di rischio vale 2 punti		Ciascun fattore di rischio vale 3 punti		Ciascun fattore di rischio vale 5 punti	
Età 41-60 anni	1	Età 60-74 anni	2	Età > 75 anni	3	Ictus (<30 giorni)	5
Edema arti inferiori	1	Chirurgia maggiore (>60 minuti)	2	Chirurgia maggiore (2-3 ore)	3	Trauma maggiore con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori	5
Vene varicose	1	Chirurgia artroscopica (>60 minuti)	2	BMI > 50 (sindrome da stasi venosa)	3	Lesione midollare (<30 giorni)	5
Obesità (BMI>25)	1	Chirurgia laparoscopica (>60 minuti)	2	Anamnesi positiva per TVS, TVP/EP	3	Intervento di artroplastica elettiva agli arti inferiori	5

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

Uso di estroprogestinici/terapia ormonale sostitutiva	1	Neoplasia maligna pregressa	2	Anamnesi familiare positiva TVP/EP	3		
Gravidanza e Puerperio	1	Catetere venoso centrale	2	Neoplasia maligna o chemioterapia	3		
Anamnesi di patologia riproduttiva (es. abortività ricorrente, MEF, basso peso alla nascita, ecc.)	1	Obesità patologica (BMI>40)	2	Fattore V di Leiden	3		
Sepsi (<30 giorni)	1			Protrombina 20210A positiva	3		
Patologia respiratoria acuta	1			Elevati livelli sierici di omocisteina	3		
BPCO	1			Lupus anticoagulante positivo	3		
Infarto miocardico acuto	1			Anticorpi anticardiolipina	3		
Scompenso cardiaco congestizio (<30 giorni)	1			Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)	3		
Immobilità a letto	1			Altra trombofilia Tipo _____	3		
Anamnesi positiva per malattia infiammatoria intestinale	1	<b>TOTALE PUNTEGGIO:</b>					
Pregressa chirurgia maggiore (<30 giorni)	1	<b>0: RISCHIO MOLTO BASSO</b>		<b>3-4: RISCHIO MODERATO</b>			
Altri fattori di rischio	1	<b>1-2: RISCHIO BASSO</b>		<b>≥ 5: RISCHIO ALTO</b>			

Tabella 3; Fonte: linee guida ACCP

È importante precisare che la scelta terapeutica è sempre basata sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio; deve, quindi, essere valutato anche il rischio emorragico (tabella 4):

VALUTAZIONE RISCHIO EMORRAGICO: <b>IMPROVE SCORE</b>	
Fattore di rischio	Punteggio
IRC moderata (GRF 30-59 ml/min)	1
Maschi	1
Età 40-84 anni	1,5
Cancro attivo	2
Malattie reumatiche	2
Catetere venoso centrale	2
Ricovero in cure intensive	2,5
IRC severa (GFR ≤ 30 ml/min)	2,5
Insufficienza epatica (INR ≥1,5)	2,5
Età ≥ 85 anni	3,5
Conta piastrinica ≤ 50.000	4
Sanguinamento nei tre mesi precedenti	4
Ulcera gastroduodenale attiva	4,5

Tabella 4; Fonte: linee guida ACCP

- **PRESCRIVIBILITA'**

Le EBPM non sono soggette a limitazioni di prescrizione negli usi autorizzati, possono quindi essere prescritte a carico del SSN dal MMG o da qualsiasi specialista del SSN e possono essere distribuite sul territorio secondo le modalità previste dall'organizzazione regionale.

Al fine di creare uno strumento agile di lavoro, nelle sottostanti tabelle (tabella 5 e 6) sono sinteticamente descritte le indicazioni terapeutiche, il dosaggio, la durata del trattamento (dati estrapolati da schede tecniche e riportati nella Determina Regione Lazio N. G09603 del 13/08/2020) nonché le modalità distributive.

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

### Indicazioni mediche

P.A.	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE MAX.	DURATA	MODALITA' DISTRIBUTIVA
<b>ENOXAPARINA</b> (B01AB06)	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso	4.000 U.I.	<b>14/30 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	<u>Prevenzione</u> della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi	8.000 U.I.	<b>1 gg</b>	Uso OSPEDALIERO
	<u>Trattamento</u> della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica	10.000 U.I. x2 (pz di 70 kg)	<b>10 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	Sindrome coronarica acuta: <u>trattamento</u> dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale  Sindrome coronarica acuta: <u>trattamento</u> dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI)	8.000 U.I. x2	<b>8 gg</b>	Uso OSPEDALIERO
<b>NADROPARINA</b> (B01AB06)	<u>Trattamento</u> delle trombosi venose profonde.	5.700 U.I.x2 11.400 U.I.	<b>10 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	<u>Prevenzione</u> della coagulazione in corso di emodialisi	3.800 U.I. 5.700 U.I. x2	<b>1 gg</b> <b>6 gg</b>	Uso OSPEDALIERO
	<u>Trattamento</u> dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q			
<b>PARNAPARINA</b> (B01AB07)	<u>Profilassi</u> della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP	4.250 U.I.	<b>10 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	<u>Trattamento</u> della trombosi venosa profonda	6.400 U.I.	<b>10 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
<b>BEMIPARINA</b> (B01AB12)	<u>Prevenzione</u> della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi.	3.500 U.I.	<b>1 gg</b>	Uso OSPEDALIERO
<b>TINZAPARINA</b> (B01AB10)	<u>Profilassi</u> della tromboembolia venosa in pazienti adulti non chirurgici, immobilizzati a causa di una condizione clinica acuta, ivi incluse: insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria acuta, infezioni gravi, neoplasia attiva, nonché esacerbazione di malattie reumatiche.	2.500 U.I. 3.500 U.I. 4.500 U.I.	<b>6-14 gg</b>	Dist. DPC

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

	<u>Trattamento</u> della trombosi e della malattia tromboembolica venosa (TEV), ivi inclusi la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare negli adulti.	175 U.I./kg di peso corporeo	<b>6 giorni</b>	Dist. DPC
	<u>Trattamento</u> prolungato della tromboembolia venosa e prevenzione delle recidive in pazienti adulti con neoplasia attiva.	175 U.I./kg di peso corporeo	<b>6 mesi</b>	Dist. DPC
<b>FONDAPARINUX (B01AX05)</b>	<u>Trattamento</u> della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare	7,5 mg/die	<b>5 gg</b>	Uso OSPEDALIERO
	<u>Prevenzione</u> degli episodi tromboembolici venosi (TEV) 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	2,5 mg/die	<b>14 gg</b>	Dist. DPC
	<u>Trattamento</u> dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) negli adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato  <u>Trattamento</u> dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricever altre forme di terapia di ripercussione	2,5 mg/die	<b>8 gg</b>	Uso OSPEDALIERO
	<u>Trattamento</u> di adulto con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante	2,5 mg/die	<b>45 gg</b>	Dist. DPC

Tabella 5; Fonte: SCHEDE TECNICHE; Determina Regione Lazio N. G07206 del 05/06/2018

### Indicazioni chirurgiche

P.A.	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE MAX.	DURATA	MODALITA' DISTRIBUTIVA
<b>ENOXAPARINA (B01AB06)</b>	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato	2.000 U.I.	<b>10gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	4.000 U.I.	<b>5 settimane max.</b>	Dist. DPC
	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico generale maggiore		<b>4 settimane max.</b>	

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

<b>NADROPARINA</b> (B01AB06)	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	2.850 U.I.	<b>7 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale maggiore  <u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore	5.700 U.I.	<b>10 gg</b>	Dist. DPC
<b>PARNAPARINA</b> (B01AB07)	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	3.200 U.I.	<b>7 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale maggiore			Dist. DPC
	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore	4.250 U.I.	<b>10 gg</b>	Dist. DPC
<b>BEMIPARINA</b> (B01AB12)	<u>Prevenzione</u> delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale a rischio moderato	2.500 U.I.	<b>10 gg</b>	Dist. CONVENZIONATA
	<u>Profilassi</u> del tromboembolismo venoso (TEV) in chirurgia ortopedica maggiore	3.500 U.I.		Dist. DPC
<b>TINZAPARINA</b> (B01AB10)	<u>Profilassi</u> della tromboembolia venosa (TEV) in pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico, in particolare ortopedico, generale o oncologico.	2.500 U.I. 3.500 U.I. 4.500 U.I.	<b>Max. 4 settimane- chirurgia generale maggiore Max. 5 settimane – chirurgia ortopedica maggiore 7 giorni – chirurgia generale/ortopedica minore</b>	Dist. DPC
<b>FONDAPARINUX</b> (B01AX05)	<u>Prevenzione</u> di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca  <u>Prevenzione</u> di episodi tromboembolici venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerata ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali	2,5 mg	<b>24 gg</b>	Dist. DPC

Tabella 6; Fonte: SCHEDE TECNICHE; Determina Regione Lazio N. G07206 del 05/06/2018

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
 appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

- USI DELLE EBPM (originator e biosimilari) INSERITI NELLA LEGGE 648/96:

Per alcune indicazioni non previste in scheda tecnica ma per le quali esiste un uso consolidato o una richiesta approvata da AIFA, le eparine possono essere prescritte a carico del SSN se inserite negli elenchi di cui alla L.648/96 che prevedono dei criteri di eleggibilità al trattamento.

Tali prescrizioni possono essere effettuate soltanto dal medico specialista di struttura pubblica o accreditata utilizzando le apposite schede regionali di seguito allegate (schede per la prescrizione e per il monitoraggio - allegati 1,2,3,4,5 -), avendo cura di indicare solo il principio attivo della EBPM prescritta. La dispensazione del farmaco in questione potrà quindi avvenire solo ed esclusivamente attraverso il servizio farmaceutico territoriale di residenza dell'assistito. Il farmacista erogherà la terapia secondo le modalità già indicate nella nota regionale GR610699 del 07.12.2016 e della successiva nota di integrazione GR136743 del 12.03.2018.

Di seguito l'elenco delle indicazioni inserite nella legge 648/96.

- PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO IN GRAVIDANZA E PUERPERIO PER LE PAZIENTI A RISCHIO (G.U. N 183 del 06/08/2016; G.U. N.295 del 19/12/16; G.U. N.7 del 09/01/2019)

P.A.	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE MAX.	MODALITA' DISTRIBUTIVA
<b>ENOXAPARINA</b> (B01AB06)	Profilassi	4.000 U.I.	Dist. DIRETTA
<b>NADROPARINA</b> (B01AB06)		2.850 U.I./die (<70 kg) 3.800 u.i./die (>70 kg)	

Tabella 7 (Fonte: Determina Regione Lazio N. G07206 del 05/06/2018)

- FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI SOLIDI NELL'ADULTO PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (liste aggiornate a maggio 2022)
1. PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE IN PAZIENTI ONCOLOGICI AMBULATORIALI A RISCHIO (KHORANE  $\geq 3$ ) (\* con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo).
  2. PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE IN PAZIENTI A RISCHIO AFFETTI DA MIELOMA MULTIPLO, SULLA BASE DEL GIUDIZIO CLINICO INDIVIDUALE.
- TRATTAMENTO DEL TROMBOEMBOLISMO NELLA SOSPENSIONE DEGLI ANTI-VITAMINA K (AVK) PER MANOVRE CHIRURGICHE E/O INVASIVE (BRINDGING)

P.A.	INDICAZIONE TERAPEUTICA	DOSE MAX.	MODALITA' DISTRIBUTIVA
<b>ENOXAPARINA</b> (B01AB06)	Rischio basso e moderato	4.000 U.I./die	Dist. DIRETTA
	Rischio alto	4.000 U.I. x 2 /die	
<b>PARNAPARINA</b> (B01AB07)	Rischio basso e moderato	4.250 U.I./die	Dist. DIRETTA
	Rischio alto	4.250 U.I. x2/die	
<b>NADROPARINA</b> (B01AB06)	Rischio basso e moderato	3.800 U.I./die	Dist. DIRETTA

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

	Rischio alto	3.800 U.I. x2/die	Dist. DIRETTA
<b>BEMIPARINA (B01AB12)</b>	Rischio basso e moderato	3.500 U.I./ die	
	Rischio alto	3.500 U.I./ die (< 50 kg) 7.500 U.I./die (90-110kg)	

Tabella 8 (Fonte: Determina Regione Lazio N. G07206 del 05/06/2018)

- FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE

Gli usi in pediatria sono da considerarsi *off label* tranne nei casi che rientrano nella legge 648/96 riportati nell'allegato P5 della "Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici" (aggiornata a gennaio 2019) che autorizza, a carico del SSN, i seguenti principi attivi ed indicazioni pediatriche:

1. ENOXAPARINA (CLEXANE® E BIOSIMILARI)
2. 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'emo-filtrazione fino alle 4 ore di durata.

Per tutte le indicazioni riportate nella legge 648/96 il MMG non potrà fare la prescrizione sulla ricetta del SSN (né cartacea né dematerializzata), né si potrà procedere con la dispensazione mediante il canale della convenzionata.

• USO DEI BIOSIMILARI

Si rappresenta che a seguito della scadenza brevettuale attualmente sono presenti in commercio 4 biosimilari dell'enoxaparina, come riportato nella figura seguente:

	FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	Data Autorizzazione all'immissione in commercio
<b>ORIGINATOR</b> ←	Clexane	Enoxaparina sodica	01/02/93
<b>BIOSIMILARI</b> ←	Inhixa	Enoxaparina sodica	15/09/16
	Enoxaparina Rovi	Enoxaparina sodica	29/11/17
	Ghemaxan	Enoxaparina sodica	13/03/19
	Rovinadil	Enoxaparina sodica	17/06/19

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

Si ricorda, inoltre, che il target n. 6 degli “Indicatori 2021 sulla spesa Farmaceutica Convenzionata e Distribuzione per Conto” della Regione Lazio, stabiliva che l’Enoxaparina biosimilare venisse utilizzata per almeno l’80% delle DDD totali.

Si ritiene opportuno, pertanto, riportare stralcio di quanto descritto nel *secondo position paper* dell’AIFA:

- I medicinali biosimilari vengono prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali e rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti.
- I risparmi generati dall’utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento della spesa per l’accesso rimborsato ai nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l’innovazione terapeutica.
- Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l’AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura.
- Pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest’ultimo è anche affidato il compito di contribuire ad un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.
- Come riportato in AIFA è fondamentale promuovere un dialogo costruttivo tra il medico e il paziente sulle scelte terapeutiche a disposizione, contribuendo, così, alla formazione di pazienti consapevoli e partecipi all’uso dei biosimilari.

## Sitografia e Bibliografie

1. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/che-cos%E2%80%99%C3%A8-l%E2%80%99eparina>
2. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=035577>
3. [http://www.regione.lazio.it/binary/rl\\_farmaci/tbl\\_normativa/Determinazione\\_G04346.pdf](http://www.regione.lazio.it/binary/rl_farmaci/tbl_normativa/Determinazione_G04346.pdf)
4. [http://www.regione.lazio.it/binary/rl\\_farmaci/tbl\\_normativa/Determinazione\\_G07206\\_del\\_5\\_6\\_2018\\_EBPM.pdf](http://www.regione.lazio.it/binary/rl_farmaci/tbl_normativa/Determinazione_G07206_del_5_6_2018_EBPM.pdf)
5. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>
6. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine\\_update\\_01\\_24.11.2020.pdf/e6188538-9478-9625-55e3-8dcc5dae02c6](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_update_01_24.11.2020.pdf/e6188538-9478-9625-55e3-8dcc5dae02c6)
7. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>
8. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1288746/Allegato-1\\_ONCOLOGIA-ADULTI\\_04.01.2021.pdf/d50ee60e-4673-81a4-99a5-35e7c49692b7](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1288746/Allegato-1_ONCOLOGIA-ADULTI_04.01.2021.pdf/d50ee60e-4673-81a4-99a5-35e7c49692b7)
9. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/906072/ALL-P5\\_SANGUE\\_E\\_ORGANI\\_ERITROPOIETICI\\_16.01.2019.pdf/44236ce4-1420-d356-c4d4-1d4c71f70057](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/906072/ALL-P5_SANGUE_E_ORGANI_ERITROPOIETICI_16.01.2019.pdf/44236ce4-1420-d356-c4d4-1d4c71f70057)
10. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1228539/Osmed\\_uso\\_farmaci\\_in\\_gravidanza.pdf/daae67f4-def7-41fa-ed93-65924bb96886](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1228539/Osmed_uso_farmaci_in_gravidanza.pdf/daae67f4-def7-41fa-ed93-65924bb96886)
11. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/2\\_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf/44582cc6-7ddf-3e4c-96b9-69f03bf567fd](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf/44582cc6-7ddf-3e4c-96b9-69f03bf567fd)
12. Determina Regione Lazio N. G07206 del 05/06/2018
13. Determina Regione Lazio N. G13949 15/11/2021
14. Rcp dei farmaci
15. GU Serie Generale n.237 del 09/10/2019
16. Linee Guida AIOM 2020







U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

Allegato 4



DIREZIONE Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria  
 Area Risorse Farmaceutiche

Scheda per il monitoraggio per la prescrizione delle

**EBPM nella profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio**

Storia Personale	Evento tromboembolico	Idiopatico	Si	No		
		In trattamento con estro-progestinici	Si	No		
	Eventi ostetrici	Tipo di evento				
		In quante gravidanze si è verificato	n.			
Gravidanza in corso	Evento tromboembolico	Settimane di gestazione	n.			
		Giorno di puerperio in cui si verifica				
	Complicanze materne o fetali	Eventi emorragici (indicare sede)				
		Manifestazioni allergiche, piastrinopenia materna insorta in corso di gravidanza				
Outcome della gravidanza in corso	Outcome materno:	Parto	Spontaneo			
			taglio cesare			
		Emorragie (indicare sede)				
		Complicanze materne				
	Outcome fetale:	Sesso neonato	M	F		
		Nato vivo: si/no	Si	No		
		Peso alla nascita	Kg			
		Condizioni patologiche del neonato da registrare prima della dimissione				

Medico Prescrittore \_\_\_\_\_ Firma e timbro del medico prescrittore

Data \_\_\_\_\_

U.O.C Farmacia Ospedaliera SE/CTO e verifica  
appropriatezza prescrittiva ospedale territorio

Allegato 5



DIREZIONE Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria  
Area Risorse Farmaceutiche

Scheda per il monitoraggio, ai sensi della L.648/96, per la prescrizione delle  
**EBPM nel trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-  
vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging)**

	Sanguinamento a 7 giorni	Eventi tromboembolici a 30 giorni
Tipo di intervento chirurgico		
Tipo di procedura invasiva		

Medico Prescrittore _____ Firma e timbro del medico prescrittore
Data _____