



Specialità Medicinale: **INHIXA (enoxaparina sodica)**  
 Titolare AIC: **Techdow Pharma Netherlands BV (Codice SIS 4663)**  
 Rappresentante locale: **Techdow Pharma Italy Srl (Codice SIS 4861)**

Con la presente si comunica che la seguente confezione/presentazione del medicinale **INHIXA**, registrata nell'UE con Decisione CE N. (2021)3952 del 27 maggio 2021 e la cui Determina AIFA N. 520/2022 di rimborsabilità e prezzo è stata pubblicata sulla GU Serie Generale n. 173 del 26/07/2022, sarà commercializzata in Italia **a partire dal 10/10/2022, con prezzo e classe di rimborsabilità come di seguito dettagliati:**

medicinale	Confezione e AIC n.	Classe di rimborsabilità	Prezzo al pubblico (IVA inclusa)	Prezzo franco fabbrica (IVA esclusa)
<b>INHIXA (enoxaparina sodica)</b>	4.000 UI (40 mg)/0,4 ml, 10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago. n. AIC: 045104914/E	UN	€ 51,17	€ 31,00

La scrivente informa altresì che:

- medesima comunicazione è stata notificata all'Agenzia Italiana del Farmaco tramite il portale Front End;
- gli stampati attualmente approvati sono allegati alla presente.

Nel rimanere a disposizione per eventuali ulteriori informazioni, si inviano cordiali saluti.

**Graziella Di Giacomo**

**Responsabile Affari Regolatori e Farmacovigilanza** tel. +39 06 32296840 - Cell. +39 340 8892378

**#UnlockTheChange**

*Intexo Società Benefit è un orgoglioso membro fondatore del Gruppo Europeo Medvance EEIG - [www.medvance.eu](http://www.medvance.eu)*

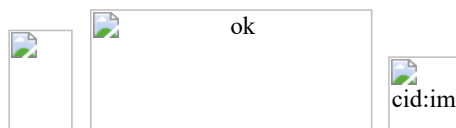
cid:image012.png

**Intexo Società Benefit Srl**

Via del Tritone 169 – 00187 Roma – Tel.: 06322968.1 – Fax: 065919977

Web: [www.intexo.it](http://www.intexo.it) - e-mail: [info@intexo.it](mailto:info@intexo.it)

P.IVA: 01142911005 - CF: 02967330586



Questa e-mail può contenere informazioni riservate o comunque tutelare ai sensi del DLgs. n. 101/2018 e del Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR) ed è rivolta unicamente al/i soggetto/i cui è indirizzata. La riproduzione, la diffusione e l'utilizzo non autorizzati o da parte di persone diverse dal conferimento delle informazioni in esso contenute sono proibiti ed illegittimi. Nel caso abbiate ricevuto questa e-mail per errore, vogliate cortesemente eliminarla definitivamente e darcene comunicazione. La nostra Privacy Policy è disponibile su [www.intexo.it](http://www.intexo.it). Grazie.

Questa e-mail contiene informazioni che possono essere privilegiate, riservate o comunque protette dalla divulgazione ai sensi delle disposizioni di cui al d.lgs. n. 101/2018 e dal Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR) ed è riservato ai soli destinatari. La copia, la diffusione o l'uso non autorizzati delle informazioni qui contenute o da parte di soggetti diversi dal destinatario previsto sono vietati e potrebbero essere illegali. Se hai ricevuto questa e-mail per errore, cancellala e faccelo sapere. La Privacy Policy è disponibile sul [sito www.intexo.it](http://sito www.intexo.it). Grazie.

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 10 000 UI/ml (100 mg/ml)

Una siringa preriempita contiene 2 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 20 mg) in 0,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea (SC).

L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato.

Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.

- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna. Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione SC, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.  
L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso (EV) di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi SC). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica SC è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione EV in bolo.

### Popolazioni speciali

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

#### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo EV iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione SC, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

#### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Compromissione renale grave

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

#### *Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

#### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per un uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione SC.

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

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita monouso è pronta per l'uso immediato.

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

#### Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle d'aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. Si prega di notare che in alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Dopo la somministrazione, il sito di iniezione non deve essere sfregato.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo incluso nella confezione di questo medicinale.

*Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):*

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

Per le iniezioni EV in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita. Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea EV. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri medicinali. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri medicinali, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili prima e dopo il bolo EV di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del medicinale. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con la normale soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

*Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea EV.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose SC di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo EV aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili] come segue:

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e scartare il liquido. Iniettare il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea EV.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea EV una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml [ml]
	UI	[mg]	
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalised Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

##### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*



Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC. Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

#### Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore.

La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore

I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

## Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

## Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

## Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

## Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

## Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,

- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

#### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

#### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

#### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

#### Procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione EV/SC di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore.

Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

#### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

#### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

#### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

#### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

#### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, da iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso concomitante non raccomandato:

Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante con cautela:

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici
  
- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio:*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non gravide, eccetto quello osservato in donne gravide con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

##### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixa può essere utilizzato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia

ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

#### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

#### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina).

Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, altre reazioni nel sito di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea nel sito di iniezione

#### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Emorragie*

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici).

Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).



Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con soprallivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune<sup>b</sup>:</i> <b>Emorragia</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con soprallivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

<sup>β</sup>: Aumento delle piastrine >400 G/L

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via EV, extracorporea o SC può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione EV lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4 500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è il sale di sodio.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici. Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

##### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC n (%)</b>	<b>Placebo una volta al giorno per iniezione SC n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Totale TEV</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* Valore p vs. placebo = 0,008		
# Valore p vs. placebo = 0,537		

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

##### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via SC] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs

9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione SC verso placebo pre la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via SC una volta al giorno</b> n (%)	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno</b> n (%)	<b>Placebo</b> n (%)
<b>Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica			
* Valore p rispetto al placebo = 0,0002			

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

Trattamento della TVP con o senza EP

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo EV (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il

rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	<b>Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno n (%)</b>	<b>Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione SC due volte al giorno n%</b>	<b>Terapia con eparina EV aggiustata in base all'aPTT n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP) * Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano: - enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5) - enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).			

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore ( fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato</b>
------------------	--------------------------------	-----------------------------	---

			<b>enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

Risultato N (%) (95% CI)	Enoxaparina tutti i regimi	Enoxaparina tutti i regimi					EBPM autorizzate nell'UE
		Enoxaparina una volta al giorno	Enoxaparina due volte al giorno	Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno	Enoxaparina una volta al giorno-due volte al giorno	Enoxaparina a più di un cambiamento	
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Sanguinamento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Sanguinamento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinamento fatale	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%). Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione SC fosse più frequente.

### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo EV da 3 000 UI (30 mg) più una dose SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico-per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni SC di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo EV di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino. Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 per cento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 per cento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 per cento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 per cento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 per cento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 per cento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di

emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione SC singola e ripetuta e dopo singola somministrazione EV. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione SC, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi e formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione SC di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via EV di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione SC ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni SC ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione SC è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.



## Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

## Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

## Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 l/h dopo un'infusione EV di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose SC, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose EV di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

### *Peso*

Dopo somministrazione SC ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose SC di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità SC di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità SC ed EV di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagena in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi SC di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi SC fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione sottocutanea

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Siringa preriempita

3 anni

Medicinale diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

8 ore

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,2 ml di soluzione in:

- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo blu di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 1, 2, 6, 10 e 50 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 20, 50 e 90 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10 e 20 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEMPITA

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### *Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa*

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

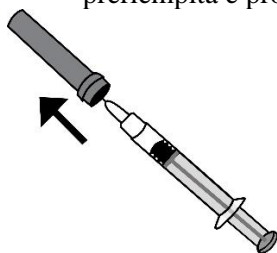
#### *Istruzioni su come iniettarsi Inhixa*

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in

cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

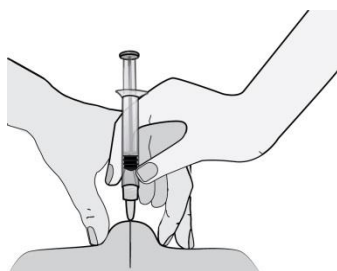


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di

## protezione dell'ago

La siringa preimpita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

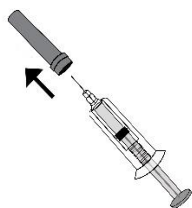
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preimpita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preimpita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preimpita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preimpita e pronta per l'uso.

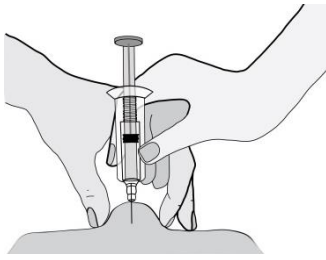


**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

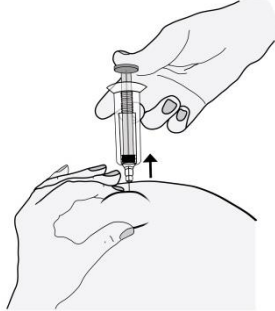
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive al fine di proteggerla dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.

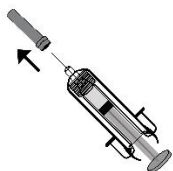
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

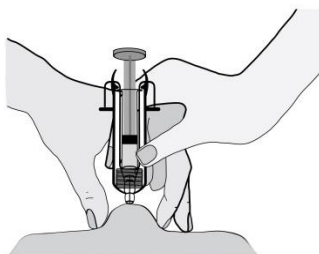


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

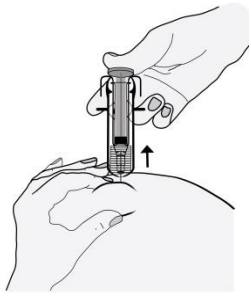
- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Rilasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato in posizione.



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago ad attivazione manuale.

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago ad attivazione manuale che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

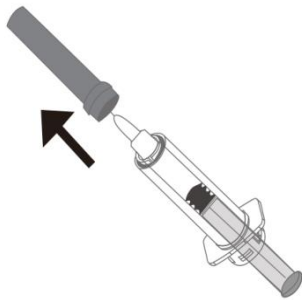
- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.



- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

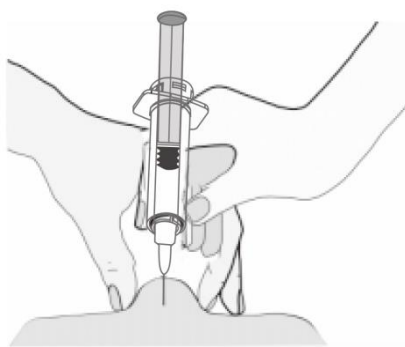


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



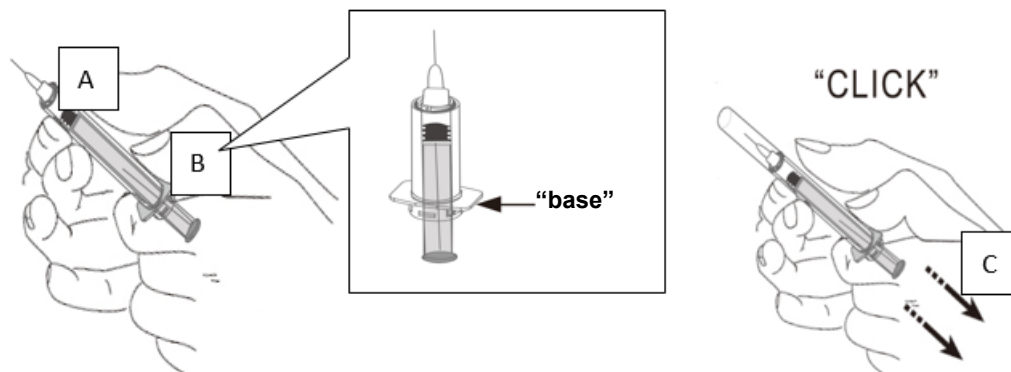
- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10)** Tenga saldamente il cilindro della siringa con una mano (A). Con l'altra mano tenga la base, "le ali" della siringa (B), e tiri la base fino a sentire un click (C). Ora l'ago usato è completamente protetto.



- 11)** Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/001  
EU/1/16/1132/002  
EU/1/16/1132/011  
EU/1/16/1132/012  
EU/1/16/1132/021

EU/1/16/1132/023  
EU/1/16/1132/033  
EU/1/16/1132/034  
EU/1/16/1132/051  
EU/1/16/1132/053  
EU/1/16/1132/054  
EU/1/16/1132/064  
EU/1/16/1132/065  
EU/1/16/1132/085  
EU/1/16/1132/090  
EU/1/16/1132/095

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 10 000 UI/ml (100 mg/ml)

Una siringa preriempita contiene 4 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 40 mg) in 0,4 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Tattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Tattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Tattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Tattamento 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).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea (SC).

L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato.

Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.

- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna. Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione SC, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.  
L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso (EV) di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi SC). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica SC è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione EV in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

##### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo EV iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione SC, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

##### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

##### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Compromissione renale grave

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

Compromissione renale da lieve a moderata

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

#### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione SC.

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

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita monouso è pronta per l'uso immediato.

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

#### Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle di aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare

richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. Si prega di notare che in alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Dopo la somministrazione, il sito di iniezione non deve essere strofinato.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo incluso nella confezione di questo medicinale.

*Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):*

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

Per le iniezioni EV in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita. Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea EV. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri medicinali. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri medicinali, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio al 5 % in acqua per preparazioni iniettabili prima e dopo il bolo EV di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del farmaco. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con la normale soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5 % in acqua per preparazioni iniettabili.

*Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea EV.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose SC di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo EV aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili] come segue:

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e scartare il liquido. Iniettare il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea EV.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [Volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.



volume da iniettare nella linea EV una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml
	UI	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalised Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

##### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC.

Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

### Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

## Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

### Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

### Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21<sup>mo</sup> giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

#### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

#### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

#### Procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione EV/SC di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

#### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

#### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

#### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

#### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

- Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, portando a iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Uso concomitante non raccomandato:

#### Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

### Uso concomitante con cautela:

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*

- Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
- Destrano 40,
- Glucocorticoidi sistemici

- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio:*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non gravide, eccetto quello osservato in donne gravide con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixapuò essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con soprallivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

#### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombotosi; in alcuni di questi casi la trombotosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

#### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema



Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina). Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, altre reazioni nel sito di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea nel sito di iniezione

#### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Emorragie*

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici). Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori. Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazio ne per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombo si venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamen to prolunga to della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellame nto del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune: Emorragia<sup>a</sup></i>  <i>Raro: Emorragia retroperitone ale</i>	<i>Comune: Emorragi a<sup>a</sup></i>	<i>Molto comune: Emorragia<sup>a</sup></i>  <i>Non comune: Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</i>	<i>Comune<sup>b</sup>: Emorragi a</i>	<i>Comune: Emorragia<sup>a</sup></i> <i>Raro: Emorragia retroperitone ale</i>	<i>Comune: Emorragia<sup>a</sup></i>  <i>Non comune: Emorragia intracranica, emorragia retroperitonea le</i>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

<sup>β</sup>: Aumento delle piastrine >400 G/L

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via EV, extracorporea o SC può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

#### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione EV lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-

Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

#### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4 500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è il sale di sodio.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici. Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica. Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

###### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC  n (%)</b>	<b>Placebo una volta al giorno per iniezione SC  n (%)</b>
--	---	--

<b>Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Totale TEV</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* Valore p vs. placebo = 0,008		
# Valore p vs. placebo = 0,537		

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via SC] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

#### *Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità*

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione SC verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via SC una volta al giorno</b>	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno</b>	<b>Placebo n (%)</b>
--	---	---	----------------------

	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica			
* Valore p rispetto al placebo = 0,0002			

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

#### Trattamento della TVP con o senza EP

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo EV (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	<b>Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno n (%)</b>	<b>Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione SC due volte al giorno n%</b>	<b>Terapia con eparina EV aggiustata in base all'aPTT n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP)			
* Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:			
- enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5)			
- enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).			

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxapa</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>	<b>EBPM</b>
------------------	----------------	-----------------------------------	-------------

N (%) (95% CI)	rina tutti i regimi	Enoxaparina una volta al giorno	Enoxaparina due volte al giorno	Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno	Enoxapa rina una volta al giorno- due volte al giorno	Enoxaparina a più di un cambiament o	autorizzate nell'UE
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%- 6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%- 4,0%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	23 (5,4%) (3,2%- 7,5%)
Sanguinam ento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%- 9,1%)	31 (7,0%) (4,6%- 9,4%)	52 (9,8%) (7,3%- 12,4%)	21 (5,2%) (3,0%- 7,3%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	6 (15,4%) (3,5%- 27,2%)	18 (4,2%) (2,3%- 6,1%)
Sanguinam ento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%- 7,3%)	26 (5,9%) (3,7%- 8,0%)	33 (6,2%) (4,2%- 8,3%)	23 (5,7%) (3,4%- 7,9%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	24 (5,6%) (3,4%- 7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%- 49,1%)	175 (39,4%) (34,9%- 44,0%)	323 (61,1%) (56,9%- 65,2%)	146 (36,0%) (31,3%- 40,6%)	6 (42,9%) (13,2%- 72,5%)	16 (41,0%) (24,9%- 57,2%)	157 (36,7%) (32,1%- 41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinam ento fatale	48 (3,4%) (2,4%- 4,3%)	7 (1,6%) (0,4%- 2,7%)	35 (6,6%) (4,5%- 8,7%)	5 (1,2%) (0,2%- 2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%- 4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).

Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione SC fosse più frequente.

#### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo EV da 3 000 UI (30 mg) più una dose SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico-per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni SC di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo EV di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino. Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 per cento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 per cento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 per cento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 per cento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 per cento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 per cento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

#### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione SC singola e ripetuta e dopo singola somministrazione EV. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione SC, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi e formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione SC di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via EV di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione SC ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni SC ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione SC è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

### Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

### Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 l/h dopo un'infusione EV di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose SC, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

#### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose EV di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

#### *Peso*

Dopo somministrazione SC ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose SC di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità SC di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità SC ed EV di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi SC di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi SC fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione sottocutanea

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Siringa preriempita

3 anni

#### Medicinale diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

8 ore

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,4 ml di soluzione in:

- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo giallo di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un

dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 5, 6, 10, 30 e 50 siringhe preriempite
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 e 90 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 2, 6, 10, 20 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### **ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEMPITA**

#### Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

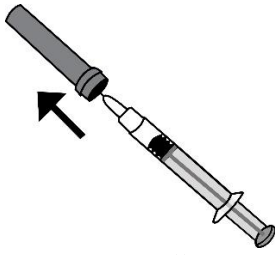
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

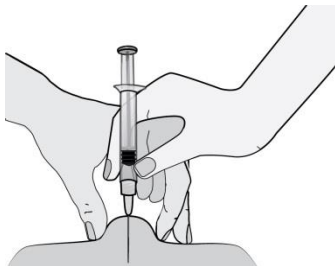


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfreggi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

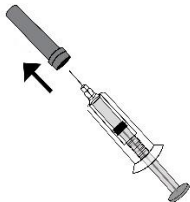
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

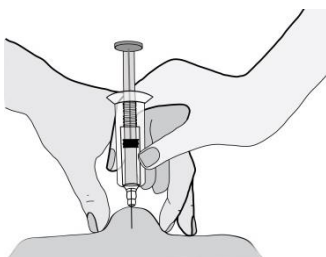


Non prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

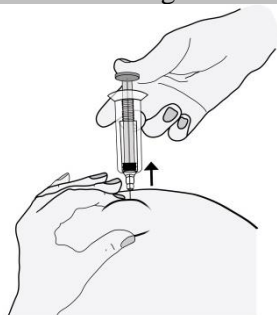
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

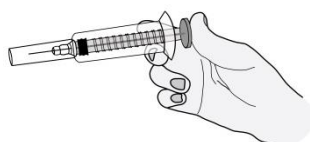
9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive al fine di proteggerla dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

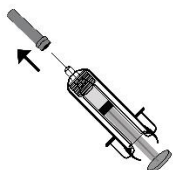
#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.

- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

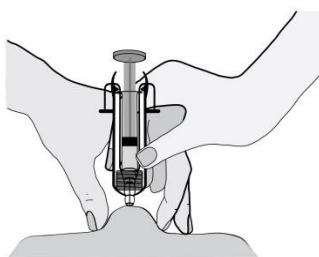


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

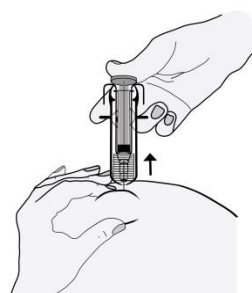
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena**



## **praticato l'iniezione.**

- 10) Rilasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato in posizione.



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

### Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago ad attivazione manuale

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago ad attivazione manuale che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.

- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

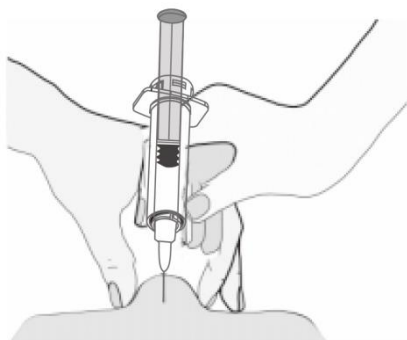


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



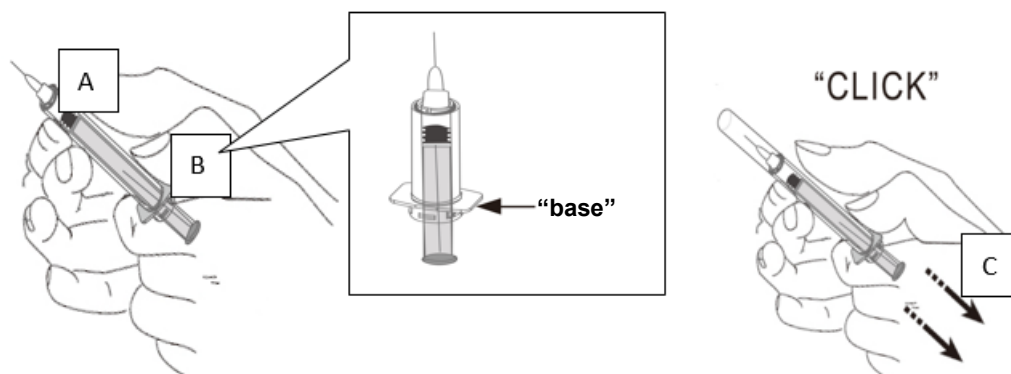
- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dello'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10)** Tenga saldamente il cilindro della siringa con una mano (A). Con l'altra mano tenga la base, "le ali" della siringa (B), e tiri la base fino a sentire un click (C). Ora l'ago usato è completamente protetto.



- 11)** Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/003  
EU/1/16/1132/004  
EU/1/16/1132/013  
EU/1/16/1132/014  
EU/1/16/1132/024  
EU/1/16/1132/025  
EU/1/16/1132/035  
EU/1/16/1132/036  
EU/1/16/1132/043  
EU/1/16/1132/044  
EU/1/16/1132/052  
EU/1/16/1132/055  
EU/1/16/1132/056  
EU/1/16/1132/066  
EU/1/16/1132/067  
EU/1/16/1132/068  
EU/1/16/1132/086  
EU/1/16/1132/091  
EU/1/16/1132/096  
EU/1/16/1132/097  
EU/1/16/1132/098

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 10 000 UI/ml (100 mg/ml)

Una siringa preriempita contiene 6 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 60 mg) in 0,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Tattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Tattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Tattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Tattamento 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).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea (SC).

L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato.

Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.

- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna. Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione SC, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.  
L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso (EV) di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi SC). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica SC è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione EV in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

##### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo EV iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione SC, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

##### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

##### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Compromissione renale grave

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

#### *Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

#### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per un uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione SC.

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

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita monouso è pronta per l'uso immediato.

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

#### Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle d'aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare



richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. Si prega di notare che in alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Dopo la somministrazione, il sito di iniezione non deve essere strofinato.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo incluso nella confezione di questo medicinale.

*Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):*

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

Per le iniezioni EV in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita. Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea EV. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri medicinali. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri medicinali, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili prima e dopo il bolo EV di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del medicinale. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con la normale soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

*Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea EV.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose SC di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo EV aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili] come segue:

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e scartare il liquido. Iniettare il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea EV.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea EV una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

<b>Peso</b>	<b>Dose richiesta</b>		<b>Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml</b>
	<b>30 UI/kg (0,3 mg/kg)</b>		
<b>[kg]</b>	<b>UI</b>	<b>[mg]</b>	<b>[ml]</b>
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalised Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

##### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC.

Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

#### Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*  
Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.  
Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.  
Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.
- *Alle dosi usate per il trattamento*  
Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).  
Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.  
Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

## Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

## Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

## Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

## Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

## Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

#### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

#### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

#### Procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettivamente strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione EV/SC di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

### Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Visto che l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio

dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

#### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, portando a iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso concomitante non raccomandato:

Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante con cautela:

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici

- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio:*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non gravide, eccetto quello osservato in donne gravide con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta imm modificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixapuò essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il



trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ); molto raro ( $< 1/10 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

#### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

#### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina).

Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Ematomi nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, altre reazioni nel sito di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea nel sito di iniezione

### Esami diagnostici

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Emorragie

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici).

Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazio ne per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamen to prolungat o della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellame nto del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune: <b>Emorragi a<sup>a</sup></b></i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune<sup>b</sup>: <b>Emorragi a</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b> <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</b></i></i>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune: Trombocitosi<sup>β</sup></i>  <i>Comune: Trombocito-penia</i>	<i>Non comune: Trombocitopenia</i>	<i>Molto comune: Trombocitosi<sup>β</sup></i>  <i>Comune: Trombocitopenia</i>	<i>Non nota: Trombocitopenia</i>	<i>Non comune: Trombocitopenia</i>	<i>Comune: Trombocitosi<sup>β</sup></i> <i>Trombocitopenia</i>  <i>Molto raro: Trombocitopenia immuno-allergica</i>

<sup>β</sup>: Aumento delle piastrine >400 G/L

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via EV, extracorporea o SC può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione EV lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la

somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

#### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4.500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è il sale di sodio.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici.

Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

###### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC</b>	<b>Placebo una volta al giorno per iniezione SC n (%)</b>
--	--	---

	<b>n (%)</b>	
<b>Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Totale TEV</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* Valore p vs. placebo = 0,008		
# Valore p vs. placebo = 0,537		

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via SC] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

#### *Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità*

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione SC verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via SC</b>	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via SC</b>	<b>Placebo n (%)</b>

	<b>una volta al giorno n (%)</b>	<b>una volta al giorno n (%)</b>	
<b>Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica			
* Valore p rispetto al placebo = 0,0002			

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

#### *Trattamento della TVP con o senza EP*

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo EV (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	<b>Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno n (%)</b>	<b>Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione SC due volte al giorno n%</b>	<b>Terapia con eparina EV aggiustata in base all'aPTT n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP)			
* Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:			
- enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5)			
- enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).			

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxapa</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>	<b>EBPM</b>
------------------	----------------	-----------------------------------	-------------

N (%) (95% CI)	rina tutti i regimi	Enoxaparina una volta al giorno	Enoxaparina due volte al giorno	Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno	Enoxapa rina una volta al giorno- due volte al giorno	Enoxaparina a più di un cambiament o	autorizzate nell'UE
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%- 6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%- 4,0%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	23 (5,4%) (3,2%- 7,5%)
Sanguinam ento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%- 9,1%)	31 (7,0%) (4,6%- 9,4%)	52 (9,8%) (7,3%- 12,4%)	21 (5,2%) (3,0%- 7,3%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	6 (15,4%) (3,5%- 27,2%)	18 (4,2%) (2,3%- 6,1%)
Sanguinam ento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%- 7,3%)	26 (5,9%) (3,7%- 8,0%)	33 (6,2%) (4,2%- 8,3%)	23 (5,7%) (3,4%- 7,9%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	24 (5,6%) (3,4%- 7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%- 49,1%)	175 (39,4%) (34,9%- 44,0%)	323 (61,1%) (56,9%- 65,2%)	146 (36,0%) (31,3%- 40,6%)	6 (42,9%) (13,2%- 72,5%)	16 (41,0%) (24,9%- 57,2%)	157 (36,7%) (32,1%- 41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinam ento fatale	48 (3,4%) (2,4%- 4,3%)	7 (1,6%) (0,4%- 2,7%)	35 (6,6%) (4,5%- 8,7%)	5 (1,2%) (0,2%- 2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%- 4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI /kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).



Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione SC fosse più frequente.

### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo EV da 3 000 UI (30 mg) più una dose SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni SC di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo EV di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino. Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 per cento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 per cento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 per cento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 per cento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 per cento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 per cento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione SC singola e ripetuta e dopo singola somministrazione EV. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione SC, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi e formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione SC di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via EV di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione SC ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni SC ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione SC è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

### Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

### Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 l/h dopo un'infusione EV di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose SC, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

#### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose EV di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

#### *Peso*

Dopo somministrazione SC ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose SC di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avversi a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità SC di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità SC ed EV di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi SC di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi SC fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione sottocutanea

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Siringa preriempita

3 anni

#### Medicinale diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

8 ore

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,6 ml di soluzione in:

- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo arancione di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato,

dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 6, 10, 30 e 50 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEMPITA

#### Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### *Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa*

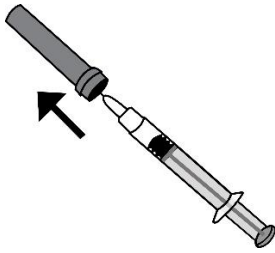
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### *Istruzioni su come iniettarsi Inhixa*

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

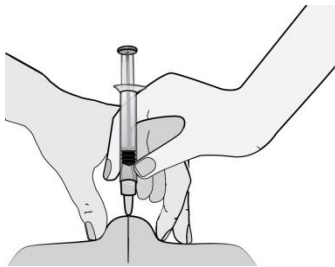


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

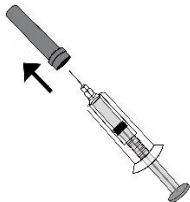
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

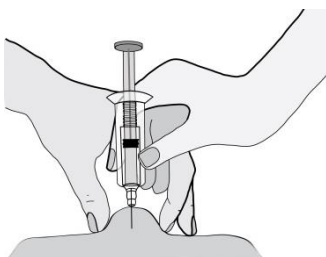


**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

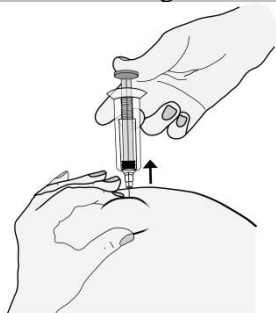
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

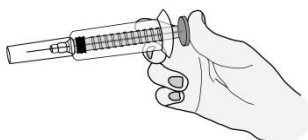
9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive al fine di proteggerla dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

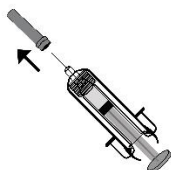
1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.



- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

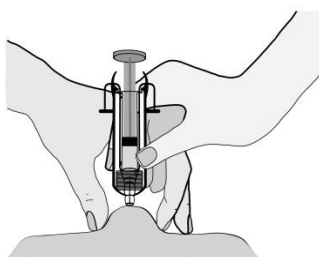


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

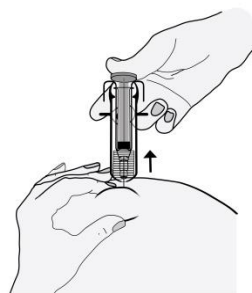
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dello'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena**

## **praticato l'iniezione.**

- 10) Rilasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato in posizione.



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago ad attivazione manuale

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago ad attivazione manuale che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

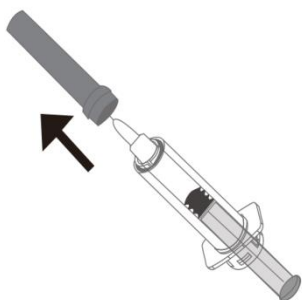
### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.

- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

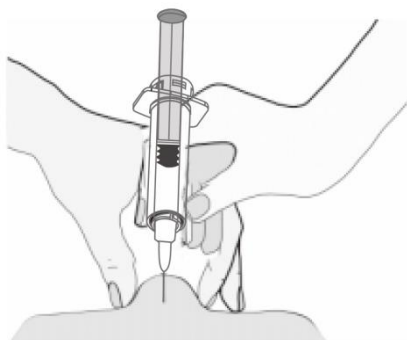


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



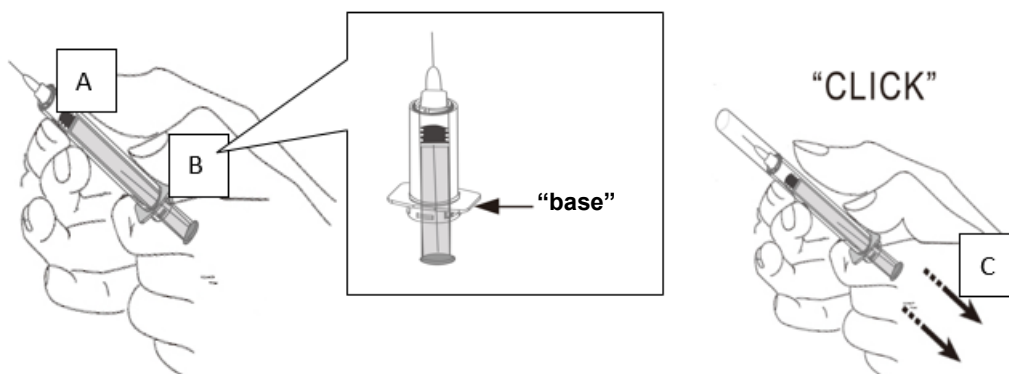
- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10)** Tenga saldamente il cilindro della siringa con una mano (A). Con l'altra mano tenga la base, "le ali" della siringa (B), e tiri la base fino a sentire un click (C). Ora l'ago usato è completamente protetto.



- 11)** Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/005  
EU/1/16/1132/006  
EU/1/16/1132/015  
EU/1/16/1132/016  
EU/1/16/1132/026  
EU/1/16/1132/027  
EU/1/16/1132/028  
EU/1/16/1132/037  
EU/1/16/1132/038  
EU/1/16/1132/045  
EU/1/16/1132/046  
EU/1/16/1132/057  
EU/1/16/1132/058  
EU/1/16/1132/083  
EU/1/16/1132/087  
EU/1/16/1132/092  
EU/1/16/1132/099  
EU/1/16/1132/100  
EU/1/16/1132/101  
EU/1/16/1132/102  
EU/1/16/1132/111

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 10 000 UI/ml (100 mg/ml)

Una siringa preriempita contiene 8 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 80 mg) in 0,8 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Tattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Tattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Tattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Tattamento 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).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea (SC).

L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato.

Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.

- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna. Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione SC, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.  
L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso (EV) di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi SC). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica SC è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione EV in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

##### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo EV iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione SC, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

##### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

##### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Compromissione renale grave



Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

#### *Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

#### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per un uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione SC.

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

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita monouso è pronta per l'uso immediato.

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

#### Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle d'aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. Si prega di notare che in alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Dopo la somministrazione, il sito di iniezione non deve essere strofinato.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo incluso nella confezione di questo medicinale.

*Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):*

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

Per le iniezioni EV in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita. Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea EV. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri medicinali. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri medicinali, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili prima e dopo il bolo EV di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del medicinali. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con la normale soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

*Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea EV.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose SC di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo EV aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale maco a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili] come segue:

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e scartare il liquido. Iniettare il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea EV.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea EV una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml
	UI	[mg]	[ml]
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalised Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

##### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC.

Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

#### Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

### Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

### Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

### Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, in solito compare dal 5° al 21<sup>mo</sup> giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

### Procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione EV/SC di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore.

Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

#### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

#### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

#### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Visto che l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

#### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

#### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, da iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso concomitante non raccomandato:

Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante con cautela:



I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici
- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio:*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non gravide, eccetto quello osservato in donne gravide con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

##### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixapuò essere utilizzato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia

ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

#### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina).

Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, altre reazioni nel sito di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea nel sito di iniezione

#### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Emorragie*

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici).

Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazio ne per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamen to prolungat o della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellame nto del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune: <b>Emorragi a<sup>a</sup></b></i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune<sup>b</sup>: <b>Emorragi a</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b> <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitonea le</b></i></i>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazi one per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellam ento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatori o e linfatico</i>	<i>Molto comune: <b>Trombocit osi<sup>β</sup></b>  <i>Comune: <b>Tromboci to-penia</b></i></i>	<i>Non comune: <b>Tromboc ito-penia</b></i>	<i>Molto comune: <b>Trombocitos i<sup>β</sup></b>  <i>Comune: <b>Trombocitop enia</b></i></i>	<i>Non nota: <b>Trombocitop enia</b></i>	<i>Non comune: <b>Trombocitop enia</b></i>	<i>Comune: <b>Trombocitos i<sup>β</sup></b> <b>Trombocitop enia</b>  <i>Molto raro: <b>Trombocitop enia immuno- allergica</b></i></i>

<sup>β</sup>: Aumento delle piastrine >400 G/L

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via EV, extracorporea o SC può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione EV lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4.500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è il sale di sodio.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici. Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

##### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC  n (%)</b>	<b>Placebo una volta al giorno per iniezione SC  n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Totale TEV</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* Valore p vs. placebo = 0,008		
# Valore p vs. placebo = 0,537		

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

##### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via SC] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al

termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

*Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità*

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione SC verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via SC una volta al giorno</b> n (%)	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno</b> n (%)	<b>Placebo</b> n (%)
<b>Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica			
* Valore p rispetto al placebo = 0,0002			

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

*Trattamento della TVP con o senza EP*

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo EV (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a

base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	<b>Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno n (%)</b>	<b>Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione SC due volte al giorno n%</b>	<b>Terapia con eparina EV aggiustata in base all'aPTT n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP) * Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano: - enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5) - enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).			

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina</b>	<b>Altre EBPM</b>	<b>Rapporto di rischio</b>
------------------	--------------------	-------------------	----------------------------



	<b>n=3 526</b>	<b>n=925</b>	<b>aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

Risultato N (%) (95% CI)	Enoxapa rina tutti i regimi	Enoxaparina tutti i regimi					EBPM autorizzate nell'UE
		Enoxaparina una volta al giorno	Enoxaparina due volte al giorno	Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno	Enoxapa rina una volta al giorno- due volte al giorno	Enoxaparina a più di un cambiament o	
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%- 6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%- 4,0%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	23 (5,4%) (3,2%- 7,5%)
Sanguinam ento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%- 9,1%)	31 (7,0%) (4,6%- 9,4%)	52 (9,8%) (7,3%- 12,4%)	21 (5,2%) (3,0%- 7,3%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	6 (15,4%) (3,5%- 27,2%)	18 (4,2%) (2,3%- 6,1%)
Sanguinam ento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%- 7,3%)	26 (5,9%) (3,7%- 8,0%)	33 (6,2%) (4,2%- 8,3%)	23 (5,7%) (3,4%- 7,9%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	24 (5,6%) (3,4%- 7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%- 49,1%)	175 (39,4%) (34,9%- 44,0%)	323 (61,1%) (56,9%- 65,2%)	146 (36,0%) (31,3%- 40,6%)	6 (42,9%) (13,2%- 72,5%)	16 (41,0%) (24,9%- 57,2%)	157 (36,7%) (32,1%- 41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinam ento fatale	48 (3,4%) (2,4%- 4,3%)	7 (1,6%) (0,4%- 2,7%)	35 (6,6%) (4,5%- 8,7%)	5 (1,2%) (0,2%- 2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%- 4,1%)

### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%). Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione SC fosse più frequente.

### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo EV da 3 000 UI (30 mg) più una dose SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni SC di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo EV di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.

Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 percento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 percento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 percento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 percento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 percento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 percento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione SC singola e ripetuta e dopo singola somministrazione EV. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione SC, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi e formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione SC di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via EV di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml ( $n = 16$ ), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione SC ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni SC ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione SC è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione SC e

raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

### Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

### Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 l/h dopo un'infusione EV di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose SC, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

#### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose EV di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

#### *Peso*

Dopo somministrazione SC ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa

plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose SC di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità SC di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità SC ed EV di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagena in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi SC di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi SC fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione sottocutanea

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Siringa preriempita

3 anni

Medicinale diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

8 ore

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,8 ml di soluzione in:

- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo rosso di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 6, 10, 30 e 50 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### **ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEMPITA**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

##### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

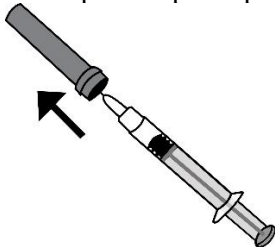
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

##### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

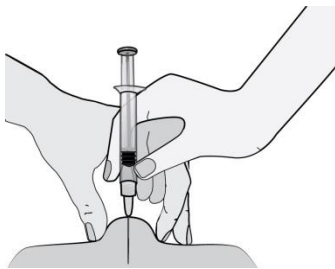


**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 8) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non**

**lo metta tra i rifiuti domestici.**

### Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

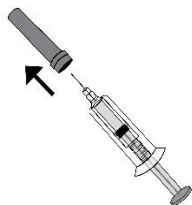
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nell'aspetto del medicinale.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.



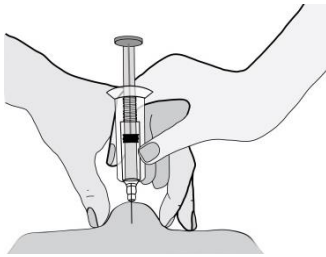
**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

**Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

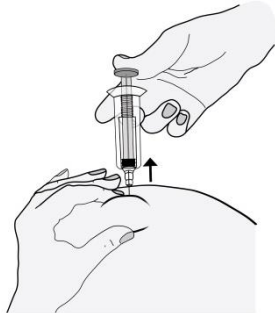
- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle





8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive al fine di proteggerla dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il medicinale all'interno sia una soluzione limpida. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle,

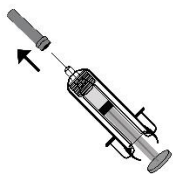
- gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

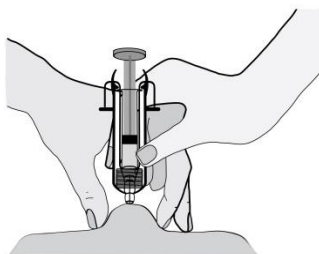


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

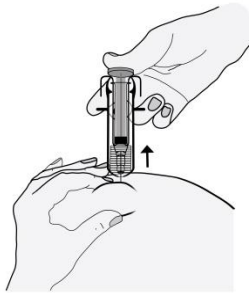
- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Rilasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato in posizione.



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago ad attivazione manuale

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago ad attivazione manuale che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

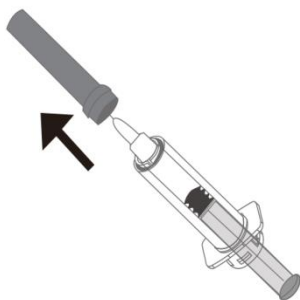
- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o

appoggiati su un letto con cuscini.

- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

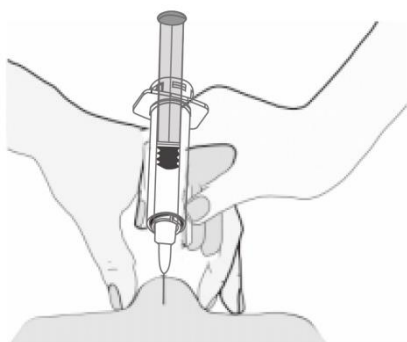


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

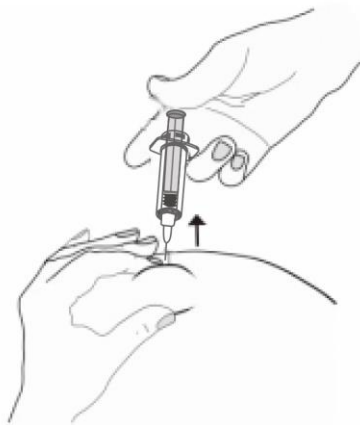
- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle

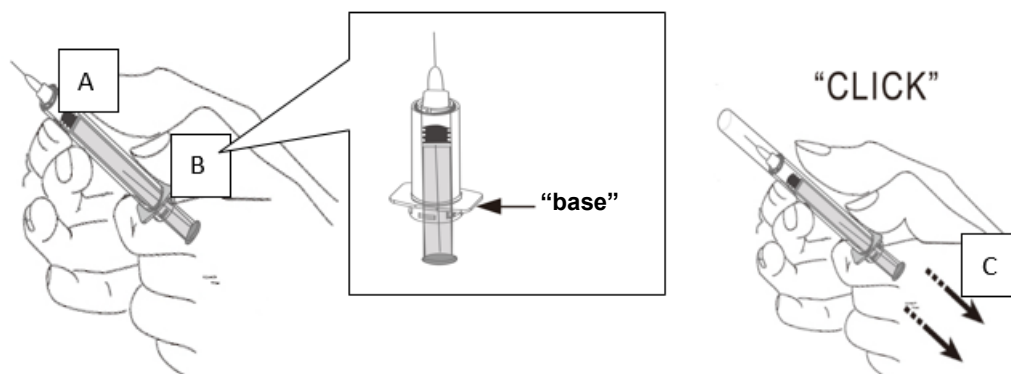


- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10)** Tenga saldamente il cilindro della siringa con una mano (A). Con l'altra mano tenga la base, "le ali" della siringa (B), e tiri la base fino a sentire un click (C). Ora l'ago usato è completamente protetto.



- 11)** Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/007  
EU/1/16/1132/008  
EU/1/16/1132/017  
EU/1/16/1132/018  
EU/1/16/1132/029

EU/1/16/1132/030  
EU/1/16/1132/039  
EU/1/16/1132/040  
EU/1/16/1132/047  
EU/1/16/1132/048  
EU/1/16/1132/059  
EU/1/16/1132/060  
EU/1/16/1132/084  
EU/1/16/1132/088  
EU/1/16/1132/093  
EU/1/16/1132/103  
EU/1/16/1132/104  
EU/1/16/1132/105  
EU/1/16/1132/106  
EU/1/16/1132/112  
EU/1/16/1132/113

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Soluzione iniettabile da 10 000 UI/ml (100 mg/ml)

Una siringa preriempita contiene 10 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 100 mg) in 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Tattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Tattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Tattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Tattamento 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).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea (SC).

L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato.

Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.

- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna. Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).



Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione SC, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.  
L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso (EV) di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi SC). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica SC è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione EV in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

##### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo EV iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione SC, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione SC per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

##### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

##### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Compromissione renale grave

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

Compromissione renale da lieve a moderata

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

#### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione SC.

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

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita monouso è pronta per l'uso immediato.

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

#### Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle di aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. Si prega di notare che in alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Dopo la somministrazione, il sito di iniezione non deve essere strofinato.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo incluso nella confezione di questo medicinale.

*Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):*

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

Per le iniezioni EV in bolo può essere utilizzato sia il flaconcino multidose sia una siringa preriempita. Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea EV. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri medicinali. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri medicinali, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio al 5 % in acqua per preparazioni iniettabili prima e dopo il bolo EV di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del farmaco. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con la normale soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5 % in acqua per preparazioni iniettabili.

*Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea EV.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose SC di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose SC di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo EV aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili] come segue:

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e scartare il liquido. Iniettare il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea EV.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea EV una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml [ml]
	UI	[mg]	
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalised Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi. Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

##### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC.

Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

#### Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

•

### Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

### Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

### Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

### Procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione EV/SC di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore.

Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

#### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

#### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

#### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

#### Compromissione epatica



Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

#### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, da iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso concomitante non raccomandato:

- Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

### Uso concomitante con cautela:

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici
  
- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio:*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non gravide, eccetto quello osservato in donne gravide con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. InhiXapuò essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione EV in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ); molto raro ( $< 1/10 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

#### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

#### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi >3 volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina).

Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, altre reazioni nel sito di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea nel sito di iniezione

#### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Emorragie*

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici).

Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazioni e per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune<sup>b</sup>:</i> <b>Emorragia</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b> <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

<sup>β</sup>: Aumento delle piastrine >400 G/L

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via EV, extracorporea o SC può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione EV lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4 500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è il sale di sodio.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici.

Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

#### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione SC n (%)</b>	<b>Placebo una volta al giorno per iniezione SC n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata</b>	90 (100)	89 (100)
<b>Totale TEV</b>	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)
* Valore p vs. placebo = 0,008		
# Valore p vs. placebo = 0,537		

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione SC, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione SC o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via SC] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione SC verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per  $\leq 3$  giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età  $\geq 75$  anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	<b>Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via SC una volta al giorno</b> n (%)	<b>Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno</b> n (%)	<b>Placebo</b> n (%)
<b>Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta</b>	287 (100)	291(100)	288 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)
TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica * Valore p rispetto al placebo = 0,0002			

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

Trattamento della TVP con o senza EP

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo EV (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.



	<b>Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione SC una volta al giorno n (%)</b>	<b>Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione SC due volte al giorno n%</b>	<b>Terapia con eparina EV aggiustata in base all'aPTT n (%)</b>
<b>Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP</b>	298 (100)	312 (100)	290 (100)
<b>TEV totale (%)</b>	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP) * Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano: - enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5) - enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).			

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive nei pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, i tassi riportati di recidiva di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembrano paragonabili a quelli con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4.451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3.526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina SC. Tra i 3.526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale e trattamento esteso fino a 6 mesi (solo una volta al giorno), 1.854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno e trattamento esteso fino a 6 mesi (solo due volte al giorno) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 mg/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento esteso fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non c'era alcuna differenza significativa per il tasso di recidiva di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedi tabella), con enoxaparina che soddisfaceva il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (HR aggiustato per le covariate rilevanti 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i rischi relativi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e morte per tutte le cause (vedi tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]

maggiore			
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

Risultato N (%) (95% CI)	Enoxaparina tutti i regimi	Enoxaparina tutti i regimi					EBPM autorizzate nell'UE
		Enoxaparina una volta al giorno	Enoxaparina due volte al giorno	Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno	Enoxaparina una volta al giorno-due volte al giorno	Enoxaparina a più di un cambiamento	
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Sanguinamento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Sanguinamento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinamento fatale	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%). Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione SC fosse più frequente.

### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo EV da 3 000 UI (30 mg) più una dose SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione SC di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata EV aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico-per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni SC di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo EV di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione SC era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino. Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 per cento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 per cento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 per cento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 per cento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 per cento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 per cento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di

emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione SC singola e ripetuta e dopo singola somministrazione EV. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione SC, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi e formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione SC di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via EV di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione SC ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione SC ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni SC ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione SC è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione SC e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

## Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

## Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

## Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 l/h dopo un'infusione EV di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose SC, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi SC ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose EV di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

### *Peso*

Dopo somministrazione SC ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose SC di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità SC di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità SC ed EV di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagena in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi SC di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi SC fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione sottocutanea

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Siringa preriempita

3 anni

Medicinale diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

8 ore

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di soluzione in:

- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo nero di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago; o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 6, 10, 30, 50 e 90 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEMPITA

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### *Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa*

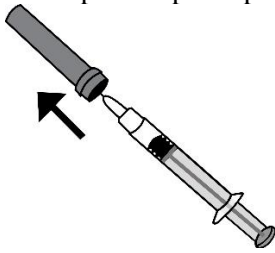
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### *Istruzioni su come iniettarsi Inhixa*

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

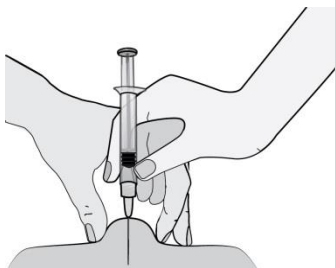


**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago



La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

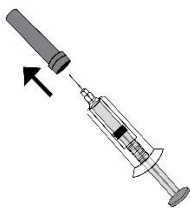
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

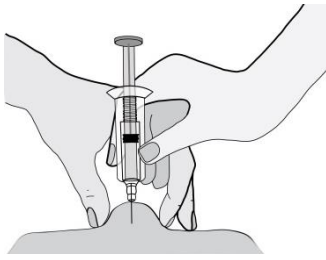


Non preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

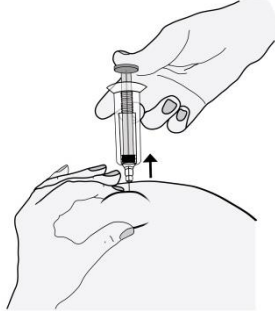
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive al fine di proteggerla dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle,

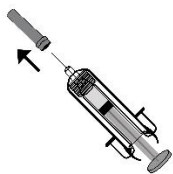
- gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

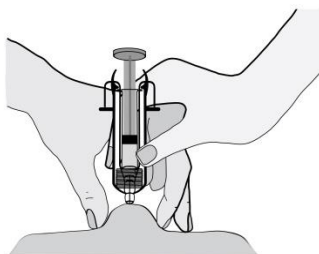


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

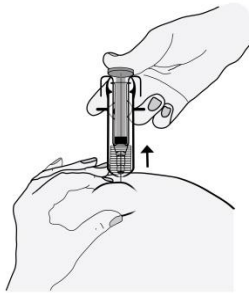
- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Rilasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato in posizione.



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago ad attivazione manuale

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago ad attivazione manuale che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

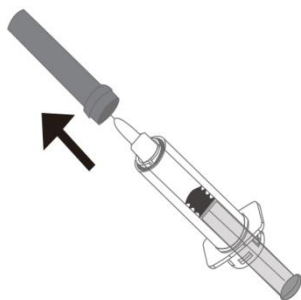
- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o

appoggiati su un letto con cuscini.

- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

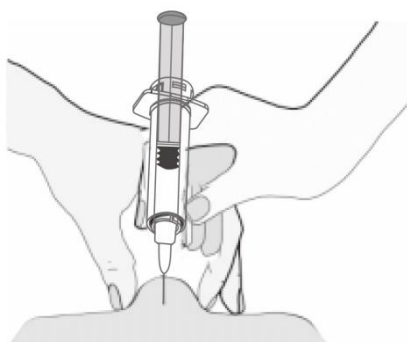


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle

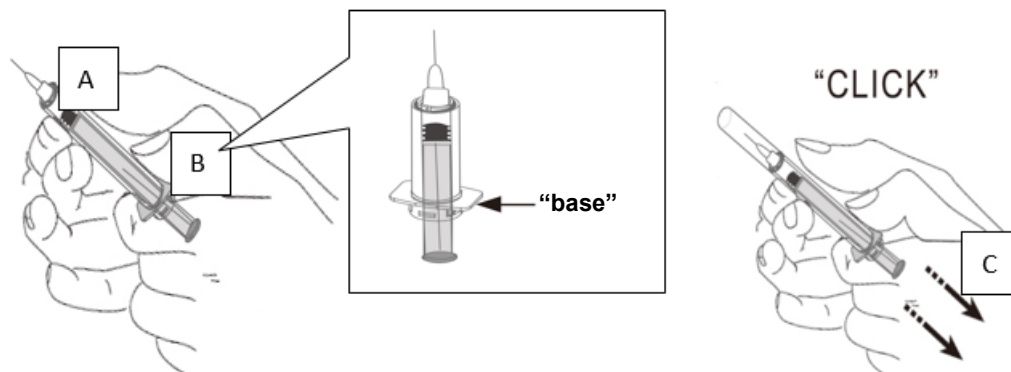


- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dello'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10)** Tenga saldamente il cilindro della siringa con una mano (A). Con l'altra mano tenga la base, "le ali" della siringa (B), e tiri la base fino a sentire un click (C). Ora l'ago usato è completamente protetto.



- 11)** Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/009  
EU/1/16/1132/010  
EU/1/16/1132/019  
EU/1/16/1132/020  
EU/1/16/1132/022

EU/1/16/1132/031  
EU/1/16/1132/032  
EU/1/16/1132/041  
EU/1/16/1132/042  
EU/1/16/1132/049  
EU/1/16/1132/050  
EU/1/16/1132/061  
EU/1/16/1132/062  
EU/1/16/1132/063  
EU/1/16/1132/089  
EU/1/16/1132/094  
EU/1/16/1132/107  
EU/1/16/1132/108  
EU/1/16/1132/109  
EU/1/16/1132/110  
EU/1/16/1132/114  
EU/1/16/1132/115

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 12 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 120 mg) in 0,8 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni severe o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Tattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Tattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Tattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Tattamento 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).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### *Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto*

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea.



L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato.

Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.

- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera per via sottocutanea di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna.

Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.  
L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi sottocutanee). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica sottocutanea è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione endovenosa in bolo.

### Popolazioni speciali

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

#### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo endovenoso iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione sottocutanea, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

#### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

### *Compromissione renale severa*

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo endovenoso. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

### *Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per un uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione sottocutanea.

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

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita monouso è pronta per l'uso immediato.

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

### Tecnica di iniezione SC

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle di aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di farmaco. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, è necessario utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, eliminando l'eccesso prima dell'iniezione. In alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Il sito di iniezione non deve essere strofinato dopo la somministrazione.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo incluso nella confezione di questo medicinale.

#### Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI)

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

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

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

#### *Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea endovenosa.

#### *Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili] come segue:

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e eliminare il liquido. Il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea endovenosa.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea endovenosa una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg)/ml.

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml [ml]
	UI	[mg]	
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalized Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC. Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

### *Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare*

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere rispettato tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere rispettato tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

## **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, a eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

## Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

## Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica e nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

## Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

## Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

## Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa severa, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,

- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi più elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

### Procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione endovenosa/sottocutanea di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la



rimozione dell'introdotto. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

#### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

#### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Durante la fase di commercializzazione, sono stati segnalati casi isolati di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

#### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina <15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della posologia per i dosaggi terapeutici e di profilassi (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

#### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio

dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (< 45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (< 57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

#### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, da iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso concomitante non raccomandato

##### Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante con cautela

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

*Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*

- Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
- Destrano 40,
- Glucocorticoidi sistemici

#### *Medicinali che aumentano i livelli di potassio*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non incinte, eccetto quello osservato in donne incinte con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixa può essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il

trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

#### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

#### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina). Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Ematomi in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, altre reazioni in sede di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea in sede di iniezione

### Esami diagnostici

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Emorragie

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici). Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori. Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazi one per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivella mento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatori o e linfatico</i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune: <b>Emorrag ia<sup>a</sup></b></i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune<sup>b</sup>: <b>Emorragia</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b> <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</b></i></i>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

<sup>b</sup>: Aumento delle piastrine > 400 G/L

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

#### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via endovenosa, extracorporea o sottocutanea può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

#### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inhixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

#### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4.500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è sottoforma di sale sodico.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici. Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica. Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

###### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea	Placebo una volta al giorno per iniezione sottocutanea n (%)
--	--	---

	n (%)	
Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata	90 (100)	89 (100)
Totale TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

\* Valore p vs. placebo = 0,008

# Valore p vs. placebo = 0,537

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = < 0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

#### *Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità*

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione sottocutanea verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via sottocutanea	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea	Placebo n (%)



	una volta al giorno n (%)	una volta al giorno n (%)	
Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta	287 (100)	291 (100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica

\* Valore p rispetto al placebo = 0,0002

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

#### Trattamento della TVP con o senza EP

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo endovenoso (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno n (%)	Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea due volte al giorno n%	Terapia con eparina endovenosa aggiustata in base all'aPTT n (%)
Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)
TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP)			
* Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:			
- enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5)			
- enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).			

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, i tassi riportati di recidiva di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembrano paragonabili a quelli con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4.451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3.526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina SC. Tra i 3.526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale e trattamento esteso fino a 6 mesi (solo una volta al giorno), 1.854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno e trattamento esteso fino a 6 mesi (solo due volte al giorno) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 mg/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento esteso fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non c'era alcuna differenza significativa per il tasso di recidiva di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedi tabella), con enoxaparina che soddisfaceva il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (HR aggiustato per le covariate rilevanti 0,817, 95% CI: 0,499-1,336). Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i rischi relativi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e morte per tutte le cause (vedi tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxapa</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>	<b>EBPM</b>
------------------	----------------	-----------------------------------	-------------

N (%) (95% CI)	rina tutti i regimi	Enoxaparina una volta al giorno	Enoxaparina due volte al giorno	Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno	Enoxapa rina una volta al giorno- due volte al giorno	Enoxaparina a più di un cambiament o	autorizzate nell'UE
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%- 6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%- 4,0%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	23 (5,4%) (3,2%- 7,5%)
Sanguinam ento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%- 9,1%)	31 (7,0%) (4,6%- 9,4%)	52 (9,8%) (7,3%- 12,4%)	21 (5,2%) (3,0%- 7,3%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	6 (15,4%) (3,5%- 27,2%)	18 (4,2%) (2,3%- 6,1%)
Sanguinam ento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%- 7,3%)	26 (5,9%) (3,7%- 8,0%)	33 (6,2%) (4,2%- 8,3%)	23 (5,7%) (3,4%- 7,9%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	24 (5,6%) (3,4%- 7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%- 49,1%)	175 (39,4%) (34,9%- 44,0%)	323 (61,1%) (56,9%- 65,2%)	146 (36,0%) (31,3%- 40,6%)	6 (42,9%) (13,2%- 72,5%)	16 (41,0%) (24,9%- 57,2%)	157 (36,7%) (32,1%- 41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinam ento fatale	48 (3,4%) (2,4%- 4,3%)	7 (1,6%) (0,4%- 2,7%)	35 (6,6%) (4,5%- 8,7%)	5 (1,2%) (0,2%- 2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%- 4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI /kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).

Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione sottocutanea fosse più frequente.

#### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo endovenoso da 3 000 UI (30 mg) più una dose sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilosalicilico- per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con insufficienza renale severa e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni sottocutanee di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo endovenoso di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.

Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 per cento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 per cento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 per cento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 per cento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale. È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 per cento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 per cento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

#### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione sottocutanea singola e ripetuta e dopo singola somministrazione endovenosa. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione sottocutanea, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi, formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione sottocutanea di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via endovenosa di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione sottocutanea ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione sottocutanea è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

### Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

### Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 L/h dopo un'infusione endovenosa di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore. L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose sottocutaneasottocutanea, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta. La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

#### Popolazioni speciali

*Anziani* In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

#### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose endovenosa di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

#### *Peso*

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose sottocutanea di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (< 45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (< 57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea ed endovenosa di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi sottocutanee di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi sottocutanee fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione SC

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto)

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni in iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Siringa preriempita

2 anni

Medicinale diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

8 ore

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,8 ml di soluzione in una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo viola di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago.

Confezioni da:

- 2, 10 e 30 siringhe preriempite
- 10 e 30 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### **ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEMPITA**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

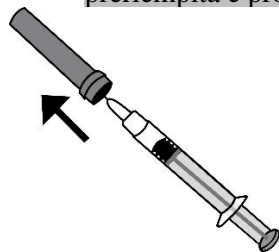
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.



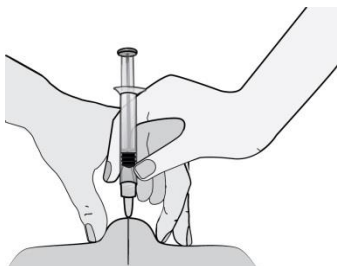
**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle



**Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

**Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).

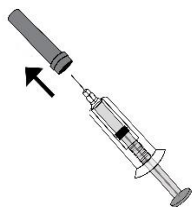
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

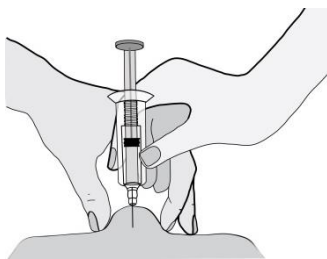


Non preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

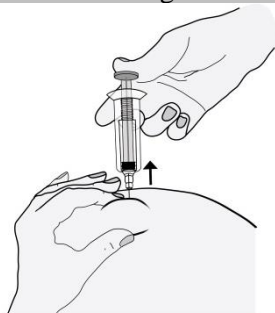
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10)** Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



- 11)** Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/069  
EU/1/16/1132/073  
EU/1/16/1132/075  
EU/1/16/1132/076  
EU/1/16/1132/077

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016  
Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 15 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 150 mg) in 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni severe o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea. L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato.

Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.

- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera per via sottocutanea di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna.

Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (vena iliaca).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni.  
L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi sottocutanee). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come l'acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica sottocutanea è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione endovenosa in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

##### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo endovenoso iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione sottocutanea, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

##### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

##### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### Compromissione renale severa

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo endovenoso. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

#### *Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

#### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per un uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione sottocutanea.

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

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

La siringa preriempita monouso è pronta per l'uso immediato.

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

#### Tecnica di iniezione SC

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle d'aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, utilizzare le siringhe preriempite graduate per raggiungere il volume richiesto, eliminando l'eccesso prima dell'iniezione. Si prega di notare che in alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Il sito di iniezione non deve essere strofinato dopo la somministrazione.

Nota per le siringhe preriempite con sistema automatico di sicurezza: il sistema di sicurezza viene attivato al termine dell'iniezione (vedere le istruzioni nel paragrafo 6.6).

In caso di autosomministrazione, il paziente deve essere informato di seguire le istruzioni presenti nel Foglio illustrativo: informazioni incluso nella confezione di questo medicinale.

#### Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI)

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

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

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

#### *Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea endovenosa.

#### *Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili] come segue:

Prelevare 30 ml dalla sacca per infusione con una siringa e eliminare il liquido. Iniettare il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) nei 20 ml rimanenti nella sacca. Miscelare delicatamente il contenuto della sacca. Prelevare il volume richiesto di soluzione diluita con una siringa per la somministrazione nella linea endovenosa.



Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea endovenosa una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg)/ml.

Peso [kg]	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml [ml]
	UI	[mg]	
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalized Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC.

Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

### *Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare*

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere rispettato tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere rispettato tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

## **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, a eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM) o a qualsiasi eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

## Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

## Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica e nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

## Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

## Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

## Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato.

Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa severa, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,

- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi più elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

### Procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione endovenosa/sottocutanea di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la

rimozione dell'introduttore. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

#### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

#### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Durante la fase di commercializzazione, sono stati segnalati casi isolati di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

#### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

#### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (< 45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (< 57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

#### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, da iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso concomitante non raccomandato

Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante con cautela

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici
  
- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non incinte, eccetto quello osservato in donne incinte con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escretata immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixa può essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi

della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ); molto raro ( $< 1/10 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

#### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

#### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)



Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli nel sito di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina).

Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, altre reazioni in sede di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea in sede di iniezione

#### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Emorragie*

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici).

Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b> <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

<sup>b</sup>: Aumento delle piastrine > 400 G/L

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via endovenosa, extracorporea o sottocutanea può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inhixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4 500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è sottoforma di sale sodico.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici.

Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

## Efficacia e sicurezza clinica

### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

#### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea n (%)	Placebo una volta al giorno per iniezione sottocutanea n (%)
Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata	90 (100)	89 (100)
Totale TEV	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

\* Valore p vs. placebo = 0,008

# Valore p vs. placebo = 0,537

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = < 0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione sottocutanea verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per  $\leq 3$  giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età  $\geq 75$  anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito sottocutanea 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via SC una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via sottocutanea una volta al giorno n (%)	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno n (%)	Placebo n (%)
Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta	287 (100)	291(100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica

\* Valore p rispetto al placebo = 0,0002

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

*Trattamento della TVP con o senza EP*

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo endovenoso (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno n (%)	Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea due volte al giorno n%	Terapia con eparina endovenosa aggiustata in base all'aPTT n (%)
Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP)

\* Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:

- enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5)
- enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]

maggiore			
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

Risultato N (%) (95% CI)	Enoxaparina tutti i regimi	Enoxaparina tutti i regimi					EBPM autorizzate nell'UE
		Enoxaparina una volta al giorno	Enoxaparina due volte al giorno	Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno	Enoxaparina una volta al giorno-due volte al giorno	Enoxaparina a più di un cambiamento	
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Sanguinamento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Sanguinamento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinamento fatale	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

*Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST*

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascolarizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).

Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione sottocutanea fosse più frequente.

#### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo endovenoso da 3 000 UI (30 mg) più una dose sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico- per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con insufficienza renale severa e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni sottocutanee di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo endovenoso di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.

Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 percento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 percento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 percento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 percento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 percento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 percento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%),



mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione sottocutanea singola e ripetuta e dopo singola somministrazione endovenosa. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione sottocutanea, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi, formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione sottocutanea di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via endovenosa di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione sottocutanea ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione sottocutanea è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

## Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

## Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

## Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 L/h dopo un'infusione endovenosa di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose sottocutanea, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose endovenosa di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

### *Peso*

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose sottocutanea di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea ed endovenosa di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività *clastogenica* in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi sottocutanee di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi sottocutanee fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione SC

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto)

Enoxaparina sodica può essere somministrata in sicurezza con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

### **6.3 Periodo di validità**

#### Siringa preriempita

2 anni

Medicinale diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

8 ore

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di soluzione in una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo blu scuro di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago.

Confezioni da:

- 2, 10 e 30 siringhe preriempite
- 10 e 30 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### **ISTRUZIONI PER L'USO: SIRINGA PRERIEPITA**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

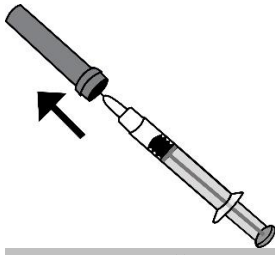
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

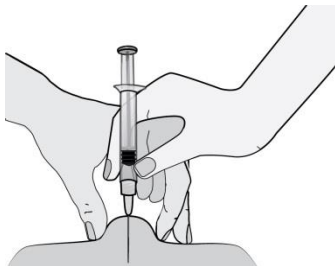


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

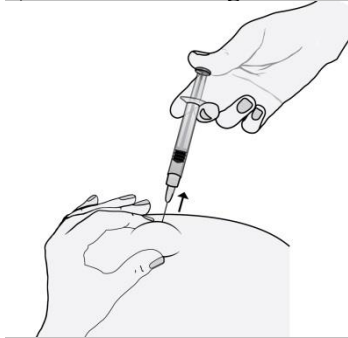
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

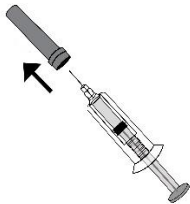
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scegli una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

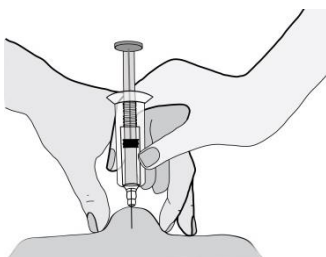


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

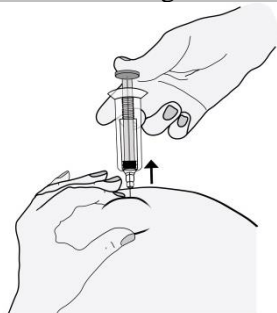
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

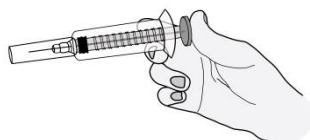
9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1132/070  
EU/1/16/1132/074  
EU/1/16/1132/078  
EU/1/16/1132/079  
EU/1/16/1132/080

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016  
Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml soluzione iniettabile in contenitore multidose.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 30 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 300 mg) in 3 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Alcool benzilico (45 mg in 3.0 ml)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea. L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato. Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.
- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera per via sottocutanea di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna.

Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (*vena iliaca*).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni. L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi sottocutanee). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica sottocutanea è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione endovenosa in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

##### *Anziani*

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere il paragrafo "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo endovenoso iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione sottocutanea, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

#### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

##### *Compromissione renale severa*

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina  $< 15$  ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

#### *Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

Inhixa in flaconcino multidose contiene alcool benzilico e non deve essere utilizzato nei neonati e nei neonati prematuri (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il

trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione sottocutanea.

- Per l'infarto miocardico acuto STEMI, il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.
- Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

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

#### Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle di aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, le siringhe preriempite graduate devono essere utilizzate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. In alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Il sito di iniezione non deve essere strofinato dopo la somministrazione.

#### Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):

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

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

Enoxaparina sodica deve essere somministrata attraverso una linea endovenosa. Non deve essere miscelata o somministrata insieme con altri medicinali. Per evitare l'eventuale miscela di enoxaparina sodica con altri medicinali, l'accesso endovenoso scelto deve essere lavato con una quantità sufficiente di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%) per infusione o di glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili prima e dopo il bolo endovenoso di enoxaparina sodica, per pulire la linea di accesso del medicinale. Enoxaparina sodica può essere somministrata con sicurezza con la soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%) per infusione o soluzione di glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili.

*Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)* Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea endovenosa.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%) per infusione o soluzione di glucosio al 5% in acqua per iniezioni] come segue: 30 ml di liquido devono essere prelevati dalla sacca per infusione con una siringa e scartati. Il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) deve essere iniettato nei 20 ml rimanenti nella sacca. Il contenuto della sacca deve essere delicatamente miscelato. Successivamente, il volume richiesto di soluzione diluita deve essere prelevato con una siringa per la somministrazione nella linea endovenosa.

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea endovenosa una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

Peso	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg/ml)
	[kg]	UI	
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

*Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR (International Normalized Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA. Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi. Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

#### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC. Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

#### Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosì che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM), all'alcool benzilico o a qualsiasi altro eccipiente elencato al paragrafo 6.1;

- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;
- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

A causa del contenuto di alcool benzilico (vedere paragrafo 6.1), la formulazione di enoxaparina sodica in flaconcino multidose non deve essere somministrata a neonati o neonati prematuri (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

##### Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

##### Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

##### Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.



In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato. Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa severa, recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

### Procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione endovenosa/sottocutanea di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

### *Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche*

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutiche i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Compromissione renale

- Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento

monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

- Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, da iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

### Alcool benzilico

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcool benzilico è stata associata a eventi avversi gravi e a morte nei neonati ("Gasping Syndrome") (vedere paragrafo 4.3). La quantità minima di alcool benzilico a cui può verificarsi tossicità non è nota. L'alcool benzilico può anche causare reazioni tossiche nei neonati e nei bambini fino ai 3 anni di età, a causa dell'aumentato rischio di accumulo.

Elevati volumi di medicinali contenenti alcool benzilico devono essere usati con cautela e solo se necessario in pazienti con compromissione epatica o renale, o in donne in gravidanza, a causa del rischio di accumulo di alcool benzilico e della sua tossicità (acidosi metabolica).

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, entro il range posologico raccomandato, cioè essenzialmente "senza sodio".

## Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso concomitante non raccomandato:

##### Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4)

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante con cautela:

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici

- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio:*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non incinte, eccetto quello osservato in donne incinte con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

Poiché l'alcool benzilico può attraversare la placenta, si raccomanda di utilizzare una formulazione che non contenga alcool benzilico.

#### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escreta immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixa può essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

## Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli in sede di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina).

Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, altre reazioni in sede di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea in sede di iniezione

### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Emorragie

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici). Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori. Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio o e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>	<i>Molto comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune<sup>b</sup>:</i> <b>Emorragia</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b> <i>Raro:</i> <b>Emorragia retroperitoneale</b>	<i>Comune:</i> <b>Emorragia<sup>a</sup></b>  <i>Non comune:</i> <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitoneale</b>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

### Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)

Classificazione e per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>b</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

P: Aumento delle piastrine >400 G/L

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a eventi avversi seri e morte nei neonati ("Gasping Syndrome") (vedere paragrafo 4.3).

L'alcol benzilico può anche causare reazioni tossiche nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età, a causa dell'aumentato rischio di accumulo (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via endovenosa, extracorporea o sottocutanea può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4 500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è costituito dal sale sodico.



Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici.

Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

##### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea (%)	Placebo una volta al giorno per iniezione sottocutanea n (%)
Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata	90 (100)	89 (100)
Totale TEV (%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

\* Valore p vs. placebo = 0,008

# Valore p vs. placebo = 0,537

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

##### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

*Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità*

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione sottocutanea verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via sottocutanea una volta al giorno n (%)	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno n (%)	Placebo n (%)
Tutti i pazienti <b>non chirurgici</b> trattati durante la malattia acuta	287 (100)	291(100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica

\* Valore p rispetto al placebo = 0,0002

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

*Trattamento della TVP con o senza EP*

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo endovenoso (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno n (%)	Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea due volte al giorno n%	Terapia endovenosa con eparina aggiustata in base all'aPTT n (%)
Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP)

\* Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:

- enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5)
- enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di

recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

<b>Risultato N (%) (95% CI)</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>					<b>EBPM autorizzate nell'UE</b>
		<b>Enoxaparina una volta al giorno</b>	<b>Enoxaparina due volte al giorno</b>	<b>Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno</b>	<b>Enoxapa rina una volta al giorno- due volte al giorno</b>	<b>Enoxaparina a più di un cambiament o</b>	
	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%- 6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%- 4,0%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	23 (5,4%) (3,2%- 7,5%)
Sanguinam ento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%- 9,1%)	31 (7,0%) (4,6%- 9,4%)	52 (9,8%) (7,3%- 12,4%)	21 (5,2%) (3,0%- 7,3%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	6 (15,4%) (3,5%- 27,2%)	18 (4,2%) (2,3%- 6,1%)
Sanguinam ento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%- 7,3%)	26 (5,9%) (3,7%- 8,0%)	33 (6,2%) (4,2%- 8,3%)	23 (5,7%) (3,4%- 7,9%)	1 (7,1%) (0%- 22,6%)	4 (10,3%) (0,3%- 20,2%)	24 (5,6%) (3,4%- 7,8%)

Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinamento fatale	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).

Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione sottocutanea fosse più frequente.

### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo endovenoso da 3 000 UI (30 mg) più una dose sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico- per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni sottocutanee di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima). 4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo endovenoso di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.

Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 percento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 percento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 percento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 percento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 per cento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 per cento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione sottocutanea singola e ripetuta e dopo singola somministrazione endovenosa. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione sottocutanea, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi, formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione sottocutanea di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via endovenosa di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml ( $n = 16$ ), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione sottocutanea ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il

giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione sottocutanea è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

### Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

### Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 L/h dopo un'infusione endovenosa di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose sottocutanea, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

#### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della

creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose endovenosa di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

#### *Peso*

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose sottocutanea di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea ed endovenosa di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività clastogenica in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi sottocutanee di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi sottocutanee fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Alcool benzilico

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione SC

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):



Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Dopo la prima apertura:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni al di sotto dei 25° C. Altri tempi e condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

#### Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o soluzione iniettabile di glucosio al 5%:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere immediatamente utilizzato. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

Per le precauzioni per la conservazione dopo la prima apertura e la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

3 ml di soluzione in:

flaconcino di vetro di tipo I, chiaro e incolore, sigillato con un tappo di gomma e tappo bianco di alluminio-plastica in scatola di cartone.

Confezioni da 1 flaconcino da 3 ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'enoxaparina sodica può essere somministrata in modo sicuro con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/071

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5 ml soluzione iniettabile in contenitore multidose

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 500 mg) in 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Alcool benzilico (75 mg in 5.0 ml)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica. Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea. L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato. Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.
- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera per via sottocutanea di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna.

Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (*vena iliaca*).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni. L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi sottocutanee). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica sottocutanea è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione endovenosa in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

##### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere il paragrafo "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo endovenoso iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione sottocutanea, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

##### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

*Compromissione renale severa*

Enoxaparina non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella di dosaggio per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

*Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

Inhixa in flaconcino multidose contiene alcool benzilico e non deve essere utilizzato nei neonati e nei neonati prematuri (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per un uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione sottocutanea.

- Per l'infarto miocardico acuto STEMI, il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.
- Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

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

Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle di aria non devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, le siringhe preriempite graduate devono essere utilizzate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. In alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Il sito di iniezione non deve essere strofinato dopo la somministrazione.

Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):

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

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

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

*Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea endovenosa.

*Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione o soluzione di glucosio 5% in acqua per iniezioni] come segue: 30 ml di liquido devono essere prelevati dalla sacca per infusione con una siringa e scartati. Il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) deve essere iniettato nei 20 ml rimanenti nella sacca. Il contenuto della sacca deve essere miscelato delicatamente.

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

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea endovenosa una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

Peso	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg)/ml
	[kg]	UI	
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

#### Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

#### Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

##### *Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR [(Normalized Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA.

Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.



Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

#### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC.

Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

#### Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore. I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM), all'alcool benzilico o a qualsiasi altro eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;

- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sia stata impiegata nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

A causa del contenuto di alcool benzilico (vedere paragrafo 6.1), la formulazione di enoxaparina sodica in flaconcino multidose non deve essere somministrata a neonati o neonati prematuri (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

##### Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

##### Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

##### Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, compare di solito dal 5° al 21° giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

##### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato. Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni

di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa severa,
- recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

#### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

#### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

#### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

#### Procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione endovenosa/sottocutanea di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

#### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

#### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### *Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche*

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

#### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Compromissione renale

- Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
- Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2). Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, da iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

### Alcool benzilico

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcool benzilico è stata associata a eventi avversi gravi e a morte nei neonati ("Gasping Syndrome") (vedere paragrafo 4.3). La quantità minima di alcool benzilico a cui può verificarsi tossicità non è nota. L'alcool benzilico può anche causare reazioni tossiche nei neonati e nei bambini fino ai 3 anni di età, a causa dell'aumentato rischio di accumulo.

Elevati volumi di medicinali contenenti alcool benzilico devono essere usati con cautela e solo se necessario in pazienti con compromissione epatica o renale, o in donne in gravidanza, a causa del rischio di accumulo di alcool benzilico e della sua tossicità (acidosi metabolica).

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, entro il range posologico raccomandato, cioè essenzialmente "senza sodio".

### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere

sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Uso concomitante non raccomandato

*Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).*

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, streptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

##### Uso concomitante con cautela

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici
- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non incinte, eccetto quello osservato in donne incinte con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

Poiché l'alcool benzilico può attraversare la placenta, si raccomanda di utilizzare una formulazione che non contenga alcool benzilico.

##### Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escretata immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixa può essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

## Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli in sede di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina). Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, altre reazioni in sede di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea in sede di iniezione

### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Emorragie*



Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici). Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazio ne per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamen to prolungat o della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellame nto del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragi a<sup>a</sup></b></i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</b></i>	<i>Comune<sup>b</sup>: <b>Emorragi a</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitonea le</b></i>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio o e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi</b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>†</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>†</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

<sup>†</sup>: Aumento delle piastrine >400 G/L

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a eventi avversi seri e morte nei neonati ("Gasping Syndrome") (vedere paragrafo 4.3).

L'alcol benzilico può anche causare reazioni tossiche nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età, a causa dell'aumentato rischio di accumulo (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via endovenosa extracorporea o sottocutanea può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

#### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere

necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inhixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

#### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4.500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è costituito dal sale sodico.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici.

Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica.

Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

###### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore.

I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea n (%)	Placebo una volta al giorno per iniezione sottocutanea n (%)
--	--	---

Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata	90 (100)	89 (100)
Totale TEV(%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

\* Valore p vs. placebo = 0,008

# Valore p vs. placebo = 0,537

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

#### *Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità*

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione sottocutanea verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via sottocutanea una volta al giorno	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno	Placebo  n (%)
--	---	---	----------------------

	n (%)	n (%)	
Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta	287 (100)	291(100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica

\* Valore p rispetto al placebo = 0,0002

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina 4 000 UI (40 mg).

#### *Trattamento della TVP con o senza EP*

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo endovenoso (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno n (%)	Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea due volte al giorno n%	Terapia endovenosa con eparina corretta in base all'aPTT n (%)
Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP)

\* Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:

- enoxaparina una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5)
- enoxaparina ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

<b>Risultato N (%) (95% CI)</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>					<b>EBPM autorizzate nell'UE</b>
		<b>Enoxaparina una volta al giorno</b>	<b>Enoxaparina due volte al giorno</b>	<b>Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno</b>	<b>Enoxaparina una volta al giorno-due volte al giorno</b>	<b>Enoxaparina a più di un cambiamento</b>	

	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Sanguinamento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Sanguinamento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinamento fatale	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

#### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI /kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).

Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione sottocutanea fosse più frequente.

#### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo endovenoso da 3 000 UI (30 mg) più una dose sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico- per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a

75 anni. Le iniezioni sottocutanee di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo endovenoso di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.

Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 percento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 percento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 percento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 percento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 percento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 percento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione sottocutanea singola e ripetuta e dopo singola somministrazione endovenosa. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.



## Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione sottocutanea, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi, formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione sottocutanea di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via endovenosa di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione sottocutanea ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione sottocutanea è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

## Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

## Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

## Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 L/h dopo un'infusione endovenosa di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore.

L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose sottocutanea, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta.

La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose endovenosa di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

### *Peso*

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose sottocutanea di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

## Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici somministrati in maniera concomitante.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea ed endovenosa di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività clastogenica in base al test delle

aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi sottocutanea di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi sottocutanea fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Alcool benzilico

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione SC

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Dopo la prima apertura:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni al di sotto dei 25° C. Altri tempi e condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

#### Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%) o soluzione iniettabile di glucosio al 5%:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere immediatamente utilizzato. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Per le precauzioni per la conservazione dopo la prima apertura e la diluizioni del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

5 ml di soluzione in flaconcino di vetro di tipo I, chiaro e incolore, sigillato con un tappo di gomma e tappo bianco di alluminio-plastica in scatola di cartone.

Confezioni da 5 flaconcini da 5 ml.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'enoxaparina sodica può essere somministrata in modo sicuro con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/072

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 100 000 UI (1000 mg)/10 ml soluzione iniettabile in contenitore multidose

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 000 UI anti-Xa di enoxaparina sodica (corrispondenti a 1000 mg) in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Ogni ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.

Enoxaparina sodica è una sostanza biologica ottenuta tramite depolimerizzazione alcalina dell'estere benzilico dell'eparina derivata dalla mucosa intestinale suina.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Alcool benzilico (150 mg in 10.0 ml)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inhixa è indicato negli adulti per:

Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica.

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV).

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione della EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.

Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.

Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Sindrome coronarica acuta:

- Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.
- Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici a rischio moderato e alto

Il rischio tromboembolico individuale per i pazienti può essere valutato utilizzando un modello validato di stratificazione del rischio.

- Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 2 000 UI (20 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea. L'inizio preoperatorio (2 ore prima dell'intervento chirurgico) di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) si è dimostrato efficace e sicuro nella chirurgia a rischio moderato. Nei pazienti a rischio moderato, il trattamento con enoxaparina sodica deve continuare per un periodo minimo di 7-10 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). La profilassi deve continuare fino a quando la mobilità del paziente non risulti più significativamente ridotta.
- Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea, da iniziare preferibilmente 12 ore prima dell'intervento chirurgico. Nel caso si renda necessaria la somministrazione profilattica preoperatoria di enoxaparina sodica antecedente a 12 ore prima dell'intervento (ad esempio, pazienti ad alto rischio in attesa di un intervento differito di chirurgia ortopedica), l'ultima iniezione deve essere somministrata non oltre 12 ore prima dell'intervento ed effettuata nuovamente 12 ore dopo l'intervento.
  - Per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 5 settimane.
  - Per i pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a intervento chirurgico addominale o pelvico per cancro, si raccomanda una tromboprofilassi prolungata fino a 4 settimane.

#### Profilassi del TEV in pazienti non chirurgici

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea.

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per almeno 6-14 giorni, indipendentemente dallo stato di recupero (ad esempio relativamente alla mobilità). Il beneficio di un trattamento superiore a 14 giorni non è stabilito.

#### Trattamento della TVP e dell'EP

Enoxaparina sodica può essere somministrata sia in un'unica somministrazione giornaliera per via sottocutanea di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) sia in due somministrazioni SC al giorno di 100 UI/kg (1 mg/kg) ciascuna.

Il regime posologico deve essere selezionato dal medico sulla base di una valutazione individuale comprensiva del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento. Il regime posologico di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) somministrato una volta al giorno deve essere usato in pazienti non complicati, con basso rischio di recidiva di TEV. Il regime posologico di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrato due volte al giorno deve essere usato in tutti gli altri pazienti, quali ad esempio obesi, con EP sintomatica, cancro, recidiva di TEV o trombosi prossimale (*vena iliaca*).

Il trattamento con enoxaparina sodica è raccomandato per un periodo medio di 10 giorni. Ove appropriato, deve essere iniziata una terapia anticoagulante orale (vedere "Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali" al termine del paragrafo 4.2).

Nel trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e nella prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo, i medici devono valutare attentamente i rischi tromboembolici ed emorragici individuali del paziente.

La dose raccomandata è di 100 UI/kg (1 mg/kg) somministrata due volte al giorno tramite iniezioni SC per 5-10 giorni, seguita da un'iniezione SC di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno fino a 6 mesi. Il beneficio della terapia anticoagulante continua deve essere rivalutato dopo 6 mesi di trattamento.

#### Prevenzione della formazione di trombi in corso di emodialisi

La dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 100 UI/kg (1 mg/kg).

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, la dose deve essere ridotta a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) per accesso vascolare doppio o a 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per accesso vascolare semplice.

Durante l'emodialisi, enoxaparina sodica deve essere introdotta nella linea arteriosa del circuito, all'inizio della seduta di dialisi. L'effetto di questa dose è solitamente sufficiente per una seduta della durata di 4 ore. Tuttavia, qualora dovessero comparire filamenti di fibrina entro il circuito, ad esempio nel corso di una seduta più lunga rispetto al normale, si potrà ricorrere alla somministrazione di un'ulteriore dose di 50-100 UI/kg (0,5-1 mg/kg).

Non vi sono dati disponibili per pazienti ai quali è stata somministrata enoxaparina sodica per profilassi o trattamento e anche durante le sedute di emodialisi.

#### Sindrome coronarica acuta: trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI e dell'infarto miocardico acuto STEMI

- Per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica. Il trattamento deve essere mantenuto per almeno 2 giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente, la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni. L'acido acetilsalicilico è raccomandato per tutti i pazienti, senza controindicazioni, a una dose di carico orale iniziale di 150-300 mg (nei pazienti non già in trattamento con acido acetilsalicilico) e una dose di mantenimento di 75-325 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia di trattamento.
- Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è un singolo bolo endovenoso di 3 000 UI (30 mg) più una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea, seguiti da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 10 000 UI (100 mg) per ciascuna delle prime due dosi sottocutanee). In concomitanza e salvo controindicazioni, deve essere somministrata una terapia antiaggregante piastrinica appropriata, come acido acetilsalicilico per via orale (75-325 mg una volta al giorno). La durata raccomandata del trattamento è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Se somministrata in associazione con un trombolitico (fibrinospecifico o non fibrinospecifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata tra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica.
  - Per la dose nei pazienti di età  $\geq 75$ , vedere il paragrafo "Anziani".
  - Per i pazienti gestiti con intervento coronarico percutaneo (PCI), se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna ulteriore dose. Se l'ultima dose di enoxaparina sodica sottocutanea è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrata una dose di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica per iniezione endovenosa in bolo.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

##### Anziani

Per tutte le indicazioni, ad eccezione dell'infarto miocardico STEMI, non è necessaria alcuna riduzione del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che la funzione renale non sia compromessa (vedere il paragrafo "Insufficienza renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4).

Per il trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti anziani di età  $\geq 75$ , non deve essere utilizzato il bolo endovenoso iniziale. Iniziare con una dose di 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore (massimo 7 500 UI (75 mg) solamente per ciascuna delle prime due dosi per iniezione sottocutanea, seguite da 75 UI/kg (0,75 mg/kg) per iniezione sottocutanea per le dosi restanti). Per la dose nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa, vedere "Compromissione renale" qui di seguito e il paragrafo 4.4.

##### Compromissione epatica

I dati sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2) sono limitati ed è pertanto necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

*Compromissione renale severa*

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale allo stato terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa di mancanza di dati in questa popolazione al di fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Tabella della dose per pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina [15-30] ml/min):

<u>Indicazioni</u>	<u>Regime posologico</u>
Profilassi del tromboembolismo venoso	2 000 UI (20 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento della TVP ed EP	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione SC una volta al giorno
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI	100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea una volta al giorno
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età inferiore a 75 anni	1 x 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo più 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore
Trattamento dell'infarto miocardico acuto STEMI in pazienti di età superiore a 75 anni	Nessuna somministrazione iniziale del bolo EV. 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea e successivamente 100 UI/kg (1 mg/kg) di peso corporeo per iniezione sottocutanea ogni 24 ore

Gli adeguamenti della dose raccomandati non si applicano all'indicazione emodialisi.

*Compromissione renale da lieve a moderata*

Sebbene un adeguamento della dose non sia raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico.

Inhixa in flaconcino multidose contiene alcool benzilico e non deve essere utilizzato nei neonati e nei neonati prematuri (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Inhixa non è indicato per un uso intramuscolare e non deve essere somministrato tramite questa via.

Per la profilassi del TEV successivamente a un intervento chirurgico, per il trattamento della TVP e dell'EP, per il trattamento prolungato della TVP e dell'EP in pazienti con cancro attivo, per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio NSTEMI, enoxaparina sodica deve essere somministrata per iniezione sottocutanea.

- Per l'infarto miocardico acuto STEMI, il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione endovenosa in bolo, seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.
- Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, enoxaparina sodica deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.



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

#### Tecnica di iniezione SC:

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

Quando si utilizzano le siringhe preriempite, le bolle di aria devono essere espulse dalla siringa prima dell'iniezione, per evitare la perdita di medicinale. Se la quantità di medicinale da iniettare richiede un adeguamento in base al peso corporeo del paziente, le siringhe preriempite graduate devono essere utilizzate per raggiungere il volume richiesto, scartando l'eccesso prima dell'iniezione. In alcuni casi non è possibile ottenere una dose esatta a causa delle tacche di graduazione della siringa. In tal caso, il volume va arrotondato alla graduazione più vicina.

La somministrazione deve essere alternata tra la parete addominale sinistra e destra antero-laterale o postero-laterale.

L'iniezione deve essere eseguita introducendo interamente e perpendicolarmente l'ago nello spessore di una plica cutanea, realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica cutanea va mantenuta per tutta la durata dell'iniezione. Il sito di iniezione non deve essere strofinato dopo la somministrazione.

#### Iniezione EV in bolo (solo per l'indicazione di infarto miocardico acuto STEMI):

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

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

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

#### *Bolo iniziale di 3 000 UI (30 mg)*

Per il bolo EV iniziale di 3 000 UI (30 mg), utilizzare una siringa preriempita graduata di enoxaparina sodica, il volume eccessivo deve essere espulso per conservare solo 3 000 UI (30 mg), ovvero 0,3 ml nella siringa. La dose da 3 000 UI (30 mg) può essere iniettata direttamente nella linea endovenosa.

#### *Bolo addizionale per PCI quando l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica sia stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.*

Per i pazienti gestiti con PCI, se l'ultima dose sottocutanea di enoxaparina sodica è stata somministrata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, somministrare un bolo endovenoso aggiuntivo di 30 UI/kg (0,3 mg/kg).

Al fine di garantire l'accuratezza del volume esiguo da iniettare, si raccomanda di diluire il medicinale a 300 UI/ml (3 mg/ml).

Per ottenere una soluzione di 300 UI/ml (3 mg/ml) utilizzando una siringa preriempita da 6 000 UI (60 mg), si raccomanda l'uso di una sacca per infusione da 50 ml [ossia con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione o soluzione di glucosio 5% in acqua per iniezioni] come segue: 30 ml di liquido devono essere prelevati dalla sacca per infusione con una siringa e scartati. Il contenuto completo della siringa preriempita di enoxaparina sodica da 6 000 UI (60 mg) deve essere iniettato nei 20 ml rimanenti nella sacca. Il contenuto della sacca deve essere miscelato delicatamente.

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

Una volta completata la diluizione, il volume da iniettare può essere calcolato con la seguente formula [volume della soluzione diluita (ml) = peso del paziente (kg) x 0,1] o utilizzando la tabella sottostante. Si raccomanda di preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.

Volume da iniettare nella linea endovenosa una volta completata la diluizione alla concentrazione di 300 UI (3 mg/ml).

Peso	Dose richiesta 30 UI/kg (0,3 mg/kg)		Volume da iniettare della soluzione diluita a concentrazione finale di 300 UI (3 mg/ml)
	[kg]	UI	
45	1 350	13,5	4,5
50	1 500	15	5
55	1 650	16,5	5,5
60	1 800	18	6
65	1 950	19,5	6,5
70	2 100	21	7
75	2 250	22,5	7,5
80	2 400	24	8
85	2 550	25,5	8,5
90	2 700	27	9
95	2 850	28,5	9,5
100	3 000	30	10
105	3 150	31,5	10,5
110	3 300	33	11
115	3 450	34,5	11,5
120	3 600	36	12
125	3 750	37,5	12,5
130	3 900	39	13
135	4 050	40,5	13,5
140	4 200	42	14
145	4 350	43,5	14,5
150	4 500	45	15

Iniezione nella linea arteriosa:

Per prevenire la formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi, deve essere somministrata nella linea arteriosa del circuito di dialisi.

Passaggio da enoxaparina a anticoagulanti orali

*Passaggio da enoxaparina ad antagonisti della vitamina K (VKA)*

Il monitoraggio clinico e le analisi di laboratorio [tempo di protrombina espresso come INR [(Normalized Ratio)] devono essere intensificati per monitorare l'effetto degli VKA.

Poiché vi è un intervallo prima che il VKA raggiunga il massimo effetto, la terapia con enoxaparina deve essere continuata con dosaggio costante per tutto il tempo necessario per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico desiderato per l'indicazione in due esami consecutivi.

Per pazienti attualmente trattati con un VKA, il VKA deve essere interrotto e la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata quando l'INR sia sceso al di sotto dell'intervallo terapeutico.

#### *Passaggio da enoxaparina ad anticoagulanti orali diretti (DOAC)*

Per i pazienti in corso di trattamento con enoxaparina, interrompere la somministrazione di enoxaparina sodica e iniziare il trattamento con un DOAC da 0 a 2 ore prima dell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione di enoxaparina secondo quanto previsto negli stampati del DOAC.

Per i pazienti in corso di trattamento con un DOAC, la prima dose di enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'ora in cui era stata programmata la successiva somministrazione del DOAC.

#### *Somministrazione in anestesia spinale/epidurale o puntura lombare*

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o di puntura lombare, si raccomanda un attento monitoraggio neurologico a causa del rischio di ematomi neuroassiali (vedere paragrafo 4.4).

- *Ai dosaggi usati per la profilassi*

Un intervallo di almeno 12 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi profilattiche e il posizionamento dell'ago o del catetere.

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di almeno 12 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml / min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 24 ore. La somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) in fase preoperatoria, 2 ore prima dell'intervento, non è compatibile con l'anestesia neurassiale.

- *Alle dosi usate per il trattamento*

Un intervallo di almeno 24 ore deve essere mantenuto tra l'ultima iniezione di enoxaparina sodica a dosi terapeutiche e il posizionamento dell'ago o del catetere (vedere anche paragrafo 4.3).

Per le tecniche in continuo, un analogo ritardo di 24 ore deve essere osservato prima di rimuovere il catetere.

Per i pazienti con clearance della creatinina [15-30] ml/min, considerare il doppio dei tempi di puntura/ posizionamento o rimozione del catetere fino ad almeno 48 ore.

I pazienti che ricevono le dosi due volte al giorno (cioè 75 UI/kg (0,75 mg/kg) due volte al giorno o 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno) devono evitare la seconda dose di enoxaparina sodica per consentire un sufficiente ritardo prima del posizionamento o la rimozione del catetere.

I livelli di anti-Xa sono ancora rilevabili a questi tempi e questi ritardi non sono una garanzia che l'ematoma neurassiale sarà evitato.

Allo stesso modo, considerare di non utilizzare enoxaparina sodica almeno per 4 ore dopo la puntura spinale/epidurale o dopo che il catetere è stato rimosso. Il ritardo si basa su una valutazione del rischio-beneficio considerando sia il rischio di trombosi che il rischio di sanguinamento nel contesto della procedura e dei fattori di rischio del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Enoxaparina sodica è controindicata nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo, all'eparina o ai suoi derivati, comprese altre eparine a basso peso molecolare (EBPM), all'alcool benzilico o a qualsiasi altro eccipiente elencato al paragrafo 6.1;
- Anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti (vedere anche paragrafo 4.4);
- Sanguinamento clinicamente significativo e condizioni ad alto rischio emorragico, tra cui recente ictus emorragico, ulcera gastrointestinale, presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, chirurgia cerebrale, spinale o oftalmica recente, varici esofagee note o

sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o gravi anomalie vascolari endospinali o intracerebrali;

- Anestesia spinale o epidurale o anestesia locoregionale nel caso in cui enoxaparina sodica sia stata impiegata a fini terapeutici nelle precedenti 24 ore a dosaggio terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

A causa del contenuto di alcool benzilico (vedere paragrafo 6.1), la formulazione di enoxaparina sodica in flaconcino multidose non deve essere somministrata a neonati o neonati prematuri (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Le EBPM sono medicinali biologici. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati in maniera chiara.

##### Generale

Enoxaparina sodica non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare. Questi medicinali differiscono nel loro processo di fabbricazione, nei pesi molecolari, nelle specifiche attività anti-Xa e anti-IIa, nelle unità, nella dose, nell'efficacia clinica e nella sicurezza. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (quali ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). Si richiede, pertanto, speciale attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni singolo medicinale.

##### Anamnesi di trombocitopenia indotta da eparina (> 100 giorni)

L'uso di enoxaparina sodica in pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Gli anticorpi circolanti possono persistere diversi anni.

Si deve somministrare enoxaparina sodica con estrema cautela in pazienti con anamnesi positiva (oltre 100 giorni) per trombocitopenia immuno-mediata indotta da eparina senza anticorpi circolanti. La decisione di utilizzare enoxaparina sodica in tal caso deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e dopo aver considerato i trattamenti alternativi non eparinici (ad esempio danaparoid sodico o lepirudina).

##### Monitoraggio della conta piastrinica

Nei pazienti con cancro aventi una conta piastrinica inferiore a 80 G/l, il trattamento anticoagulante può essere considerato solo caso per caso e si raccomanda un attento monitoraggio.

Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina anticorpo-mediata sussiste anche con le EBPM. Se si verifica, di solito compare dal 5° al 21<sup>mo</sup> giorno dopo l'inizio del trattamento con enoxaparina sodica. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è maggiore in fase postoperatoria e, soprattutto, dopo un intervento di cardiocirurgia e nei pazienti affetti da tumore.

Pertanto, si raccomanda la misurazione della conta piastrinica prima dell'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento con enoxaparina sodica.

In presenza di sintomi clinici indicativi di trombocitopenia indotta da eparina (ogni nuovo episodio di tromboembolismo venoso e/o arterioso, qualsiasi lesione cutanea dolorosa al sito di iniezione, qualsiasi reazione allergica o anafilattica nel corso del trattamento), deve essere effettuata la misurazione della conta piastrinica. È necessario informare i pazienti che tali sintomi possono verificarsi e in tal caso dovranno contattare il proprio medico.

In pratica, se si osserva una significativa diminuzione della conta piastrinica (dal 30 al 50% del valore iniziale), il trattamento con enoxaparina sodica deve essere immediatamente interrotto e il paziente indirizzato verso un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

##### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi localizzazione. In caso di sanguinamento, è necessario ricercare l'origine dell'emorragia e istituire un trattamento adeguato. Come con altre terapie anticoagulanti, enoxaparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni di potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa severa,
- recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- utilizzo concomitante di medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

### Analisi di laboratorio

Alle dosi utilizzate per la profilassi del TEV, enoxaparina sodica non influisce in modo significativo sul tempo di emorragia e sugli esami della coagulazione del sangue, né influisce sull'aggregazione piastrinica o sul legame del fibrinogeno alle piastrine.

A dosi elevate, possono verificarsi incrementi del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e del tempo di coagulazione attivato (ACT). Gli incrementi di aPTT e ACT non sono linearmente correlati con l'aumento dell'attività antitrombotica di enoxaparina sodica e, pertanto, sono inadatti e inaffidabili per il monitoraggio dell'attività di enoxaparina sodica.

### Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare

Anestesia spinale/epidurale o puntura lombare non devono essere eseguite entro 24 ore dalla somministrazione di enoxaparina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati casi di ematomi neuroassiali con l'uso concomitante di enoxaparina sodica e di procedure di anestesia spinale/epidurale o puntura spinale che hanno dato origine a paralisi prolungata o permanente. Questi eventi sono rari con i regimi posologici di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno o inferiori. Il rischio di questi eventi è più alto con l'uso di cateteri epidurali postoperatori permanenti, con l'uso concomitante di medicinali aggiuntivi che influiscono sull'emostasi, quali farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), con punture epidurali o spinali traumatiche o ripetute o in pazienti con una storia clinica di chirurgia spinale o di deformità della colonna vertebrale.

Per ridurre il potenziale rischio di sanguinamento associato all'uso concomitante di enoxaparina sodica e anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura spinale, si consideri il profilo farmacocinetico di enoxaparina sodica (vedere paragrafo 5.2). Il posizionamento o la rimozione di un catetere epidurale o una puntura lombare andrebbero eseguiti quando l'effetto anticoagulante di enoxaparina sodica è basso; tuttavia, il tempo esatto per il raggiungimento di un effetto anticoagulante sufficientemente basso in ciascun paziente non è noto. Per pazienti con ridotta clearance della creatinina [15-30 ml/min] sono necessarie ulteriori considerazioni in quanto l'eliminazione di enoxaparina sodica è più prolungata (vedere paragrafo 4.2).

Se il medico decide di somministrare la terapia anticoagulante nel contesto di anestesia/analgesia epidurale o spinale o puntura lombare, è necessario un monitoraggio frequente per rilevare eventuali segni e sintomi di danni neurologici, come lombalgia sulla linea mediana, deficit sensoriali e motori (intorpidimento o debolezza degli arti inferiori), disfunzioni intestinali e/o della vescica. Informare i pazienti di segnalare immediatamente la comparsa di uno dei segni o sintomi di cui sopra. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma spinale, avviare urgentemente la diagnosi e il trattamento, considerando la decompressione del midollo spinale, anche se tale trattamento può non prevenire o invertire eventuali sequele neurologiche.

### Necrosi cutanea/vasculite cutanea

Necrosi cutanea e vasculite cutanea sono state segnalate con EBPM, in caso di comparsa è necessario sospendere immediatamente il trattamento con EBPM.

### Procedure di rivascularizzazione coronarica percutanea

Per minimizzare il rischio di sanguinamento dopo l'uso di strumentazione vascolare durante il trattamento di angina instabile, infarto del miocardio NSTEMI o infarto miocardico acuto STEMI, rispettare strettamente gli intervalli di tempo raccomandati tra le dosi di enoxaparina sodica iniettate. Dopo PCI è importante ottenere l'emostasi in sede di puntura. Nel caso venga utilizzato un dispositivo di chiusura, l'introduttore può essere rimosso immediatamente. Se viene utilizzato un metodo a compressione manuale, l'introduttore deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima iniezione endovenosa/sottocutanea di enoxaparina sodica. Se il trattamento con enoxaparina sodica deve essere continuato, la successiva dose programmata deve essere somministrata non prima di 6-8 ore dopo la rimozione dell'introduttore. Tenere sotto osservazione la sede della procedura per segni di sanguinamento o formazione di ematomi.

### Endocardite batterica acuta

L'uso di eparina non è generalmente raccomandato nei pazienti con endocardite batterica acuta a causa del rischio di emorragia cerebrale. Se tale uso è considerato assolutamente necessario, la decisione di utilizzare enoxaparina sodica deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

### Protesi valvolari cardiache meccaniche

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche. Casi isolati di trombosi della valvola cardiaca protesica sono stati riportati in pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche a cui è stata somministrata enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Fattori confondenti, tra i quali la malattia di base e dati clinici insufficienti, limitano la valutazione di questi casi. Alcuni di questi casi erano donne in stato di gravidanza nelle quali la trombosi ha cagionato morte materna o fetale.

#### *Donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche*

L'uso di enoxaparina sodica non è stato adeguatamente studiato per la tromboprofilassi in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche. In uno studio clinico su donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche, nel quale è stata somministrata enoxaparina sodica [100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno] per ridurre il rischio di tromboembolismo, 2 donne su 8 hanno sviluppato coaguli con blocco della valvola e conseguente morte materna e fetale. Sono stati segnalati casi isolati post-marketing di trombosi della valvola in donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche nel corso del trattamento con enoxaparina sodica per la tromboprofilassi. Le donne in stato di gravidanza con protesi valvolari cardiache meccaniche possono essere soggette a più alto rischio di tromboembolismo.

### Anziani

Agli intervalli di dose profilattica nessun aumento della tendenza al sanguinamento è stato osservato nei pazienti anziani. Agli intervalli di dose terapeutica i pazienti anziani (in particolare i pazienti di età uguale o superiore a ottanta anni) possono essere soggetti a rischio più alto di complicanze emorragiche. Nei pazienti di età superiore a 75 anni trattati per infarto miocardico STEMI è consigliato un attento monitoraggio clinico e una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, vi è un incremento di esposizione ad enoxaparina sodica che aumenta il rischio di sanguinamento. In questi pazienti, è consigliato un attento monitoraggio clinico e può essere considerato un monitoraggio biologico tramite la misurazione dell'attività anti-Xa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Enoxaparina sodica non è raccomandata in pazienti con compromissione renale in fase terminale (clearance della creatinina < 15 ml/min) a causa della mancanza di dati in questa popolazione, al di

fuori della prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

Poiché l'esposizione a enoxaparina sodica risulta significativamente aumentata nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina 15-30 ml/min), si raccomanda un aggiustamento della dose per le dosi terapeutiche e profilattiche (vedere paragrafo 4.2).

Nessun aggiustamento della dose è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min).

#### Compromissione epatica

Enoxaparina sodica deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica a causa di un aumento del rischio di sanguinamento. Un aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio dei livelli di anti-Xa non è attendibile nei pazienti con cirrosi epatica e non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti a basso peso corporeo

In donne a basso peso corporeo (<45 kg) e in uomini a basso peso corporeo (<57 kg) si è osservato un incremento dell'esposizione a enoxaparina sodica, alle dosi utilizzate nella profilassi (non aggiustate in base al peso); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. Di conseguenza si consiglia un attento monitoraggio clinico in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Pazienti obesi

I pazienti obesi sono a più alto rischio di tromboembolismo. La sicurezza e l'efficacia delle dosi profilattiche nei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) non sono state pienamente stabilite e non c'è consenso per un aggiustamento della dose. Questi pazienti devono essere attentamente osservati per segni e sintomi di tromboembolismo.

#### Iperkaliemia

Le eparine possono sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone, portando a iperkaliemia (vedere paragrafo 4.8), in particolare in pazienti con diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica preesistente o che assumono farmaci che possono aumentare le concentrazioni di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il potassio plasmatico deve essere monitorato regolarmente, soprattutto nei pazienti a rischio.

#### Alcool benzilico

L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcool benzilico è stata associata a eventi avversi gravi e a morte nei neonati ("Gaspig Syndrome") (vedere paragrafo 4.3). La quantità minima di alcool benzilico a cui può verificarsi tossicità non è nota. L'alcool benzilico può anche causare reazioni tossiche nei neonati e nei bambini fino ai 3 anni di età, a causa dell'aumentato rischio di accumulo.

Elevati volumi di medicinali contenenti alcool benzilico devono essere usati con cautela e solo se necessario in pazienti con compromissione epatica o renale, o in donne in gravidanza, a causa del rischio di accumulo di alcool benzilico e della sua tossicità (acidosi metabolica).

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, entro il range posologico raccomandato, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### Pustolosi esantematica acuta generalizzata

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata con frequenza non nota in associazione al trattamento con enoxaparina. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere

informati dei segni e dei sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, la terapia con enoxaparina deve essere sospesa immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo (ove opportuno).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Uso concomitante non raccomandato

*Medicinali che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).*

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di alcuni agenti che influenzano l'emostasi prima di iniziare il trattamento con enoxaparina sodica a meno che non sia strettamente indicato. Se l'uso concomitante è indicato, enoxaparina sodica deve essere somministrata con un attento monitoraggio clinico e di laboratorio, quando appropriato. Questi agenti includono medicinali come:

- Salicilati sistemici, acido acetilsalicilico a dosi anti-infiammatorie e FANS, incluso ketorolac,
- Altri trombolitici (per esempio alteplase, reteplase, strptochinasi, tenecteplase, urochinasi) e anticoagulanti (vedere paragrafo 4.2).

##### Uso concomitante con cautela

I seguenti medicinali possono essere somministrati, con cautela, in concomitanza con enoxaparina sodica:

- *Altri medicinali che influenzano l'emostasi come ad esempio:*
  - Inibitori dell'aggregazione piastrinica, tra cui acido acetilsalicilico usato a dosi antiaggreganti (cardioprotezione), clopidogrel, ticlopidina e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa indicati nella sindrome coronarica acuta, a causa del rischio di sanguinamento,
  - Destrano 40,
  - Glucocorticoidi sistemici
- *Medicinali che aumentano i livelli di potassio*

I medicinali che aumentano i livelli di potassio nel siero possono essere somministrati in concomitanza con enoxaparina sodica sotto attento monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Nella donna non vi è evidenza che enoxaparina sodica attraversi la barriera placentare durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Non vi sono informazioni disponibili sul primo trimestre. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato fetotossicità o teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). I dati sugli animali hanno dimostrato che il passaggio di enoxaparina sodica attraverso la placenta è minimo. Enoxaparina sodica deve essere usata in gravidanza solo se il medico ha evidenziato una chiara necessità. Le donne in gravidanza in trattamento con enoxaparina sodica devono essere attentamente monitorate per la comparsa di sanguinamento o eccessiva anticoagulazione e devono essere informate del rischio emorragico. Nel complesso, i dati attualmente disponibili suggeriscono che non ci sono evidenze di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto al rischio osservato nelle donne non incinte, eccetto quello osservato in donne incinte con protesi valvolari cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Se è prevista un'anestesia epidurale, si raccomanda di interrompere prima il trattamento con enoxaparina sodica (vedere paragrafo 4.4).

Poiché l'alcool benzilico può attraversare la placenta, si raccomanda di utilizzare una formulazione che non contenga alcool benzilico.



## Allattamento

Non è noto se enoxaparina sodica venga escretata immodificata nel latte materno. In femmine di ratto che allattano, il passaggio di enoxaparina o dei suoi metaboliti nel latte materno è molto basso. L'assorbimento orale di enoxaparina sodica è improbabile. Inhixa può essere utilizzato durante l'allattamento.

## Fertilità

Non ci sono dati clinici su enoxaparina sodica riguardo alla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enoxaparina sodica non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Enoxaparina sodica è stata valutata in più di 15 000 pazienti a cui è stata somministrata nel corso di sperimentazioni cliniche. Tra questi, 1 776 per la profilassi della TVP dopo un intervento di chirurgia ortopedica o addominale in pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche, 1 169 per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, 559 per il trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare, 1 578 per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q e 10 176 per il trattamento di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST.

Il regime posologico di enoxaparina sodica somministrata nel corso di queste sperimentazioni cliniche varia a seconda delle indicazioni. Per la profilassi della TVP dopo un intervento chirurgico o in pazienti non chirurgici affetti da patologia acuta con mobilità fortemente limitata, è stata somministrata una dose di 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Per il trattamento della TVP con o senza EP è stata somministrata una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Nel corso degli studi clinici per il trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q, sono state somministrate dosi di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore e nel corso dello studio clinico per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST sono state somministrate dosi di 3 000 UI (30 mg) per iniezione endovenosa in bolo, seguite da una dose di 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel corso degli studi clinici sono state emorragia, trombocitopenia e trombocitosi (vedere il paragrafo 4.4 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' qui di seguito).

Il profilo di sicurezza dell'enoxaparina per il trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo è simile al suo profilo di sicurezza per il trattamento della TVP ed EP.

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) è stata segnalata in associazione al trattamento con enoxaparina (vedere paragrafo 4.4).

## Tabella delle reazioni avverse

Altre reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate in fase post-marketing (\* indica reazioni provenienti dall'esperienza post-marketing) sono specificate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente all'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi.

### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

Comune: Emorragia, anemia emorragica\*, trombocitopenia, trombocitosi.

Raro: Eosinofilia\*

Raro: Casi di trombocitopenia immuno-allergica con trombosi; in alcuni di questi casi la trombosi è stata complicata da infarto dell'organo o ischemia dell'arto (vedere paragrafo 4.4).

### *Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Reazione allergica

Raro: Reazioni anafilattiche/anafilattoidi incluso lo shock\*

### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea\*

### *Disturbi vascolari*

Raro: Ematoma spinale\* (o ematoma neuroassiale). Queste reazioni hanno comportato alterazioni neurologiche di vario grado, compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4).

### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: Aumento degli enzimi epatici (principalmente transaminasi  $> 3$  volte il limite superiore di normalità)

Non comune: Lesione epatocellulare\*

Raro: Danno epatico colestatico\*

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Orticaria, prurito, eritema

Non comune: Dermatite bollosa

Raro: Alopecia\*

Raro: Vasculite cutanea\*, necrosi cutanea\*, generalmente localizzate nel sito di iniezione (queste reazioni sono generalmente precedute dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti).

Noduli in sede di iniezione\* (noduli infiammatori, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina). Questi eventi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Non nota: pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Raro: Osteoporosi\* in seguito a terapia a lungo termine (oltre i 3 mesi)

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Ematomi in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, altre reazioni in sede di iniezione (quali edema, emorragia, ipersensibilità, infiammazione, massa, dolore o reazione)

Non comune: irritazione locale; necrosi cutanea in sede di iniezione

### *Esami diagnostici*

Raro: Iperkaliemia\* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Emorragie*

Sono incluse emorragie maggiori, riportate con incidenza massima del 4,2% (pazienti chirurgici). Alcuni di questi casi sono stati fatali. Nei pazienti chirurgici, le complicazioni emorragiche sono state considerate maggiori: (1) se l'emorragia ha causato un evento clinico significativo o (2) se accompagnata da una diminuzione dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dl o da trasfusione di 2 o più unità di prodotti ematici. Le emorragie retroperitoneali e intracraniche sono sempre state considerate maggiori.

Come con altri anticoagulanti, si possono verificare emorragie in presenza di fattori di rischio associati quali: lesioni organiche con diatesi emorragica, procedure invasive oppure in seguito all'uso concomitante di medicinali che interferiscono con l'emostasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Classificazio ne per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamen to prolungat o della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellame nto del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio e linfatico</i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragi a<sup>a</sup></b></i>	<i>Molto comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitone ale</b></i>	<i>Comune<sup>b</sup>: <b>Emorragi a</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Raro: <b>Emorragia retroperitone ale</b></i>	<i>Comune: <b>Emorragia<sup>a</sup></b></i>  <i>Non comune: <b>Emorragia intracranica, emorragia retroperitonea le</b></i>

<sup>a</sup>: come ematomi, ecchimosi non nel sito di iniezione, ematoma in sede di ferita, ematuria, epistassi ed emorragia gastrointestinale.

<sup>b</sup>: frequenza basata su uno studio retrospettivo su un registro comprendente 3 526 pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Trombocitopenia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4 monitoraggio della conta piastrinica)*

Classificazione per sistemi e organi	Profilassi in pazienti chirurgici	Profilassi in pazienti non chirurgici	Trattamento nei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP), con o senza embolia polmonare (EP)	Trattamento prolungato della TVP ed EP in pazienti con cancro attivo	Trattamento nei pazienti con angina instabile e infarto del miocardio non-Q	Trattamento nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST
<i>Disturbi del sistema circolatorio o e linfatico</i>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Molto comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b>  <i>Comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non nota:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Non comune:</i> <b>Trombocitopenia</b>	<i>Comune:</i> <b>Trombocitosi<sup>β</sup></b> <b>Trombocitopenia</b>  <i>Molto raro:</i> <b>Trombocitopenia immuno-allergica</b>

<sup>β</sup>: Aumento delle piastrine >400 G/L

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di enoxaparina sodica nella popolazione pediatrica non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a eventi avversi seri e morte nei neonati ("Gaspings Syndrome") (vedere paragrafo 4.3).

L'alcol benzilico può anche causare reazioni tossiche nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età, a causa dell'aumentato rischio di accumulo (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Segni e sintomi

Un sovradosaggio accidentale di enoxaparina sodica dopo somministrazione per via endovenosa extracorporea o sottocutanea può determinare complicazioni emorragiche. Dopo somministrazione orale di dosi anche alte, è improbabile che enoxaparina sodica venga assorbita.

#### Terapia

L'attività anticoagulante è in gran parte neutralizzabile mediante iniezione endovenosa lenta di protamina. La dose di protamina dipende da quella di enoxaparina sodica iniettata; 1 mg di protamina neutralizza l'effetto anticoagulante determinato da 100 UI (1 mg) di enoxaparina sodica, se enoxaparina sodica è stata somministrata nelle precedenti 8 ore. Se invece enoxaparina sodica 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 sodica. Dopo 12 ore dalla somministrazione di enoxaparina sodica può non essere

necessaria la somministrazione di protamina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa di enoxaparina non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa) (vedere le informazioni sulla prescrizione di sali di protamina).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici – Eparinici. Codice ATC: B01A B05

Inixa è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

#### Effetti farmacodinamici

Enoxaparina è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4 500 dalton, in cui sono state separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Il principio attivo è costituito dal sale sodico.

Nel sistema purificato *in vitro*, enoxaparina sodica presenta un'elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e una bassa attività anti-IIa o antitrombinica (circa 28 UI/mg) con un rapporto di 3,6. Queste attività anticoagulanti sono mediate dall'anti-trombina III (ATIII), con conseguente attività antitrombotica nell'uomo.

Oltre all'attività anti-Xa/IIa, sono state identificate ulteriori proprietà antitrombotiche e anti-infiammatorie di enoxaparina in soggetti sani e pazienti e in modelli non clinici. Questi includono l'inibizione ATIII-dipendenti di altri fattori della coagulazione, come il fattore VIIa, l'induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale endogeno (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) endogeno, così come un ridotto rilascio del fattore di von Willebrand (von Willebrand factor, vWF) dall'endotelio vascolare alla circolazione sanguigna. Questi fattori sono noti per contribuire all'effetto antitrombotico complessivo di enoxaparina sodica. Quando viene utilizzata come trattamento profilattico, enoxaparina sodica non influenza in modo significativo l'aPTT. Quando viene utilizzata come trattamento curativo, l'aPTT può essere prolungato 1,5-2,2 volte il tempo di controllo al picco di attività.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti chirurgici

###### *Profilassi prolungata del TEV dopo chirurgia ortopedica*

In uno studio in doppio cieco sulla profilassi prolungata per pazienti sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca, 179 pazienti senza malattia tromboembolica venosa trattati inizialmente durante il ricovero con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 90) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 89) per 3 settimane. L'incidenza di TVP durante il periodo di profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo. Non sono stati segnalati casi di EP. Non si è verificato nessun sanguinamento maggiore. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in un'unica somministrazione giornaliera per iniezione sottocutanea n (%)	Placebo una volta al giorno per iniezione sottocutanea n (%)

Tutti i pazienti trattati con profilassi prolungata	90 (100)	89 (100)
Totale TEV(%)	6 (6,6)	18 (20,2)
Totale TVP (%)	6 (6,6)*	18 (20,2)
TVP prossimale (%)	5 (5,6)#	7 (8,8)

\* Valore p vs. placebo = 0,008

# Valore p vs. placebo = 0,537

In un secondo studio in doppio cieco, 262 pazienti senza TEV e sottoposti a chirurgia di sostituzione dell'anca inizialmente trattati, durante il ricovero, con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per iniezione sottocutanea, sono stati randomizzati a un regime post dimissione di 4 000 UI (40 mg) (n = 131) una volta al giorno per iniezione sottocutanea o placebo (n = 131) per 3 settimane. Similmente al primo studio, l'incidenza del TEV durante la profilassi prolungata è stata significativamente più bassa per enoxaparina sodica rispetto al placebo, sia per il TEV totale (enoxaparina sodica 21 [16%] rispetto a placebo 45 [34,4%]; p = 0,001) e che per TVP prossimale (enoxaparina sodica 8 [6,1%] rispetto a placebo 28 [21,4%]; p = <0,001). Non si è osservata alcuna differenza significativa fra i gruppi per quanto concerne il sanguinamento maggiore.

#### *Profilassi prolungata della TVP dopo chirurgia oncologica*

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, ha confrontato un regime di profilassi con enoxaparina sodica di quattro settimane rispetto ad un regime di una settimana in termini di sicurezza ed efficacia su 332 pazienti sottoposti a chirurgia oncologica elettiva addominale o pelvica. Ai pazienti è stata somministrata una dose di enoxaparina sodica [4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea] al giorno per 6-10 giorni ed è stata poi assegnata in modo randomizzato la somministrazione di enoxaparina sodica o placebo per altri 21 giorni. È stata effettuata una venografia bilaterale tra i giorni 25 e 31 o prima, in caso di sintomi di tromboembolismo venoso. I pazienti sono stati seguiti per tre mesi. Una profilassi con enoxaparina sodica della durata di quattro settimane dopo l'intervento oncologico addominale o pelvico ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi rilevate flebograficamente, rispetto alla profilassi con enoxaparina sodica della durata di una settimana. I tassi di tromboembolismo venoso al termine della fase in doppio cieco sono stati 12,0% (n = 20) nel gruppo placebo e 4,8% (n = 8) nel gruppo enoxaparina sodica; p = 0,02. Tale differenza persisteva a tre mesi [13,8% vs. 5,5% (n = 23 vs 9), p = 0,01]. Non sono state rilevate differenze nei tassi di sanguinamento o altre complicazioni durante le fasi in doppio cieco o di follow-up.

#### *Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta con attesa riduzione della mobilità*

In uno studio multicentrico in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stata confrontata la somministrazione di enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno per iniezione sottocutanea verso placebo per la profilassi della TVP in pazienti non chirurgici con mobilità gravemente ridotta (definita come distanza percorsa di <10 metri per ≤3 giorni) durante una malattia acuta. Questo studio ha incluso pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA III o IV); insufficienza respiratoria acuta o insufficienza respiratoria cronica complicata, infezione acuta o malattia reumatica acuta; se associati ad almeno un fattore di rischio di TEV (età ≥75 anni, tumore, TEV precedente, obesità, vene varicose, terapia ormonale e insufficienza cardiaca o respiratoria croniche).

Un totale di 1 102 pazienti è stato arruolato nello studio e 1 073 pazienti sono stati trattati. Il trattamento è proseguito per 6-14 giorni (durata mediana 7 giorni). Somministrata a una dose di 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno, enoxaparina sodica ha ridotto in modo significativo l'incidenza di TEV rispetto al placebo. I dati di efficacia sono riportati nella tabella che segue.

	Enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) per via sottocutanea una volta al giorno	Enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) per via sottocutanea una volta al giorno	Placebo  n (%)
--	---	---	----------------------

	n (%)	n (%)	
Tutti i pazienti non chirurgici trattati durante la malattia acuta	287 (100)	291(100)	288 (100)
TEV totale (%)	43 (15,0)	16 (5,5)*	43 (14,9)
Totale TVP (%)	43 (15,0)	16 (5,5)	40 (13,9)
TVP prossimale (%)	13 (4,5)	5 (1,7)	14 (4,9)

TEV = tromboembolismo venoso incluse TVP, EP e morte ritenuta di origine tromboembolica

\* Valore p rispetto al placebo = 0,0002

Circa 3 mesi dopo l'arruolamento, l'incidenza di TEV rimaneva significativamente inferiore nel gruppo trattato con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) rispetto al gruppo trattato con placebo. L'incidenza di sanguinamenti totali e maggiori era rispettivamente dell'8,6% e 1,1% nel gruppo placebo, 11,7% e 0,3% nel gruppo enoxaparina sodica 2 000 UI (20 mg) e 12,6% e 1,7% nel gruppo enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg).

#### *Trattamento della TVP con o senza embolia polmonare*

In uno studio multicentrico, a gruppi paralleli, 900 pazienti con TVP acuta delle estremità inferiori con o senza EP sono stati randomizzati a un trattamento in regime di ricovero ospedaliero con (i) enoxaparina sodica 150 UI/kg (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno, (ii) enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore, o (iii) eparina in bolo endovenoso (5 000 UI) seguita da un'infusione continua (somministrata per ottenere un'aPTT di 55-85 secondi). Nello studio è stato randomizzato un totale di 900 pazienti; tutti i pazienti sono stati trattati. Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto warfarin sodico (dose corretta aggiustata in base al tempo di protrombina per ottenere un INR di 2,0-3,0), iniziato entro 72 ore dall'inizio della terapia con enoxaparina sodica o eparina standard e continuato per 90 giorni. La terapia con enoxaparina sodica o eparina standard è stata somministrata per un minimo di 5 giorni e fino all'ottenimento del valore target di INR con warfarin sodico. Entrambi i regimi a base di enoxaparina sodica sono risultati equivalenti alla terapia con eparina standard nel ridurre il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TVP e/o EP). I dati di efficacia sono riportati nella tabella seguente.

	Enoxaparina sodica 150 UI (1,5 mg/kg) per iniezione sottocutanea una volta al giorno n (%)	Enoxaparina sodica 100 UI (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea due volte al giorno n%	Terapia endovenosa con eparina aggiustata in base all'aPTT n (%)
Tutti i pazienti trattati per TVP con o senza EP	298 (100)	312 (100)	290 (100)
TEV totale (%)	13 (4,4)*	9 (2,9)*	12 (4,1)
Solo TVP (%)	11 (3,7)	7 (2,2)	8 (2,8)
TVP prossimale (%)	9 (3,0)	6 (1,9)	7 (2,4)
EP (%)	2 (0,7)	2 (0,6)	4 (1,4)

TEV = tromboembolismo venoso (TVP e/o EP)

\* Gli intervalli di confidenza al 95% per le differenze del trattamento per TEV totale erano:

- enoxaparina sodica una volta al giorno rispetto ad eparina (da -3,0 a 3,5)
- enoxaparina sodica ogni 12 ore rispetto ad eparina (da -4,2 a 1,7).

Le emorragie maggiori erano rispettivamente dell'1,7% nel gruppo enoxaparina 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, 1,3% nel gruppo enoxaparina sodica 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 2,1% nel gruppo eparina.

*Trattamento prolungato della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive in pazienti con cancro attivo.*

Negli studi clinici con un numero limitato di pazienti, l'incidenza riportata di recidive di TEV in pazienti trattati con enoxaparina somministrata una o due volte al giorno per 3-6 mesi sembra paragonabile a quella con warfarin.

L'efficacia nella vita reale è stata valutata in una coorte di 4 451 pazienti con TEV sintomatico e cancro attivo dal registro multinazionale RIETE di pazienti con TEV e altre condizioni trombotiche. 3 526 pazienti hanno ricevuto enoxaparina per via SC fino a 6 mesi e 925 pazienti hanno ricevuto tinzaparina o dalteparina per via SC. Tra i 3 526 pazienti trattati con enoxaparina, 891 pazienti sono stati trattati con 1,5 mg/kg una volta al giorno come terapia iniziale ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (una volta al giorno in monoterapia), 1 854 pazienti hanno ricevuto il regime iniziale di 1,0 mg/kg due volte al giorno ed il trattamento è stato prolungato fino a 6 mesi (due volte al giorno in monoterapia) e 687 pazienti hanno ricevuto 1,0 g/kg due volte al giorno come trattamento iniziale seguito da 1,5 mg/kg una volta al giorno (due volte al giorno-una volta al giorno) come trattamento prolungato fino a 6 mesi. La durata media e mediana del trattamento fino al cambio di regime è stata rispettivamente di 17 giorni e 8 giorni. Non vi è stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di recidive di TEV tra i due gruppi di trattamento (vedere la tabella), con enoxaparina che soddisfa il criterio di non inferiorità prestabilito di 1,5 (rapporto di rischio aggiustato tramite le opportune covariate 0,817, 95% IC: 0,499-1,336). Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda i relativi rischi di sanguinamento maggiore (fatale o non fatale) e di morte per tutte le cause (vedere tabella).

**Tabella. Risultati di efficacia e sicurezza nello studio RIETECAT**

<b>Risultato</b>	<b>Enoxaparina n=3 526</b>	<b>Altre EBPM n=925</b>	<b>Rapporto di rischio aggiustato enoxaparina/altre EBPM [intervallo di confidenza al 95%]</b>
Recidiva di TEV	70 (2,0%)	23 (2,5%)	0,817, [0,499-1,336]
Sanguinamento maggiore	111 (3,1%)	18 (1,9%)	1,522, [0,899-2,577]
Sanguinamento non maggiore	87 (2,5%)	24 (2,6%)	0,881, [0,550-1,410]
Mortalità complessiva	666 (18,9%)	157 (17,0%)	0,974, [0,813-1,165]

Di seguito viene fornita una panoramica dei risultati per il regime di trattamento utilizzato nello studio RIETECAT per coloro che hanno completato i 6 mesi:

**Tabella. Risultati a 6 mesi nei pazienti che hanno completato il trattamento di 6 mesi, con regimi differenti**

<b>Risultato N (%) (95% CI)</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>	<b>Enoxaparina tutti i regimi</b>					<b>EBPM autorizzate nell'UE</b>
		<b>Enoxaparina una volta al giorno</b>	<b>Enoxaparina due volte al giorno</b>	<b>Enoxaparina due volte al giorno-una volta al giorno</b>	<b>Enoxaparina una volta al giorno-due volte al giorno</b>	<b>Enoxaparina a più di un cambiamento</b>	



	N=1 432	N=444	N=529	N=406	N=14	N=39	N=428
Recidiva di TEV	70 (4,9%) (3,8%-6,0%)	33 (7,4%) (5,0%-9,9%)	22 (4,2%) (2,5%-5,9%)	10 (2,5%) (0,9%-4,0%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	23 (5,4%) (3,2%-7,5%)
Sanguinamento maggiore (fatale e non-fatale)	111 (7,8%) (6,4%-9,1%)	31 (7,0%) (4,6%-9,4%)	52 (9,8%) (7,3%-12,4%)	21 (5,2%) (3,0%-7,3%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	6 (15,4%) (3,5%-27,2%)	18 (4,2%) (2,3%-6,1%)
Sanguinamento non maggiore di rilevanza clinica	87 (6,1%) (4,8%-7,3%)	26 (5,9%) (3,7%-8,0%)	33 (6,2%) (4,2%-8,3%)	23 (5,7%) (3,4%-7,9%)	1 (7,1%) (0%-22,6%)	4 (10,3%) (0,3%-20,2%)	24 (5,6%) (3,4%-7,8%)
Morte per tutte le cause	666 (46,5%) (43,9%-49,1%)	175 (39,4%) (34,9%-44,0%)	323 (61,1%) (56,9%-65,2%)	146 (36,0%) (31,3%-40,6%)	6 (42,9%) (13,2%-72,5%)	16 (41,0%) (24,9%-57,2%)	157 (36,7%) (32,1%-41,3%)
EP fatale o decesso correlato a sanguinamento fatale	48 (3,4%) (2,4%-4,3%)	7 (1,6%) (0,4%-2,7%)	35 (6,6%) (4,5%-8,7%)	5 (1,2%) (0,2%-2,3%)	0 (0%)-	1 (2,6%) (0%-7,8%)	11 (2,6%) (1,1%-4,1%)
*Tutti i dati con IC al 95%							

#### Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 3 171 pazienti arruolati nella fase acuta di angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q sono stati randomizzati a ricevere, in associazione con acido acetilsalicilico (100-325 mg una volta al giorno), enoxaparina sodica 100 UI /kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT. I pazienti dovevano essere trattati in ospedale per un minimo di 2 giorni e un massimo di 8 giorni, fino a stabilizzazione clinica, procedure di rivascularizzazione o dimissione dall'ospedale. I pazienti dovevano essere seguiti fino a 30 giorni. In confronto all'eparina, enoxaparina sodica ha ridotto significativamente l'incidenza combinata di angina pectoris, infarto del miocardio e morte, con una diminuzione dal 19,8% al 16,6% (riduzione del rischio relativo del 16,2%) al giorno 14. Questa riduzione dell'incidenza combinata è stata mantenuta dopo 30 giorni (dal 23,3% al 19,8%; riduzione del rischio relativo del 15%).

Non sono state osservate differenze significative nelle emorragie maggiori, sebbene un sanguinamento nella sede dell'iniezione sottocutanea fosse più frequente.

#### Trattamento dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST

In un ampio studio multicentrico, 20 479 pazienti con infarto miocardico acuto STEMI idonei a ricevere terapia con fibrinolitici sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina sodica in singolo bolo endovenoso da 3 000 UI (30 mg) più una dose sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) seguiti da un'iniezione sottocutanea di 100 UI/kg (1 mg/kg) ogni 12 ore o eparina non frazionata endovenosa aggiustata in base all'aPTT per 48 ore. Tutti i pazienti sono stati inoltre trattati con aspirina acido acetilsalicilico per un minimo di 30 giorni. La strategia di somministrazione di enoxaparina sodica è

stata aggiustata nei pazienti con grave insufficienza renale e negli anziani di età maggiore o uguale a 75 anni. Le iniezioni sottocutanee di enoxaparina sodica sono state somministrate fino alla dimissione dall'ospedale o per un massimo di otto giorni (a seconda di quale evento si verificasse prima).

4 716 pazienti sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo con supporto antitrombotico con il medicinale sperimentale in cieco. Pertanto, nei pazienti trattati con enoxaparina sodica la PCI doveva essere eseguita con enoxaparina sodica (senza cambiare la terapia) utilizzando il regime determinato in studi precedenti ossia senza alcuna somministrazione aggiuntiva, se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, o con la somministrazione di un bolo endovenoso di 30 UI/kg (0,3 mg/kg) di enoxaparina sodica se l'ultima somministrazione sottocutanea era stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino.

Enoxaparina sodica, rispetto all'eparina non frazionata, ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, un composito di morte per qualsiasi causa o reinfarto del miocardio nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione [9,9 percento nel gruppo enoxaparina sodica, rispetto a 12,0 percento nel gruppo eparina non frazionata], con una riduzione del rischio relativo del 17 percento ( $p < 0,001$ ).

I benefici del trattamento con enoxaparina sodica, evidenti per vari esiti di efficacia, sono emersi dopo 48 ore, quando è stata osservata una riduzione del 35 percento del rischio relativo di reinfarto del miocardio rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p < 0,001$ ).

L'effetto benefico di enoxaparina sodica sull'endpoint primario era coerente nei diversi sottogruppi principali, comprendenti età, sesso, sede dell'infarto, storia clinica di diabete, anamnesi storia clinica di infarto del miocardio, tipo di fibrinolitico somministrato e tempo al trattamento con il medicinale sperimentale.

È stato osservato un beneficio significativo del trattamento con enoxaparina sodica, rispetto a eparina non frazionata, nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo entro 30 giorni dalla randomizzazione (riduzione del rischio relativo del 23 percento) o trattati farmacologicamente (riduzione del rischio relativo del 15 percento,  $p = 0,27$  per l'interazione).

Il tasso dell'endpoint composito di morte, reinfarto del miocardio o emorragia intracranica a 30 giorni (una misura del beneficio clinico netto) era significativamente inferiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (10,1%) rispetto al gruppo eparina (12,2%), con una riduzione del rischio relativo del 17% a favore del trattamento con enoxaparina sodica.

L'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni era significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) nel gruppo enoxaparina sodica (2,1%) rispetto al gruppo eparina (1,4%). È stata osservata un'incidenza maggiore di emorragia gastrointestinale nel gruppo enoxaparina sodica (0,5%) rispetto al gruppo eparina (0,1%), mentre l'incidenza di emorragia intracranica era simile nei due gruppi (0,8% con enoxaparina sodica rispetto a 0,7% con eparina).

Il beneficio di enoxaparina sodica sull'endpoint primario osservato durante i primi 30 giorni è stato mantenuto nel corso del periodo di follow-up di 12 mesi.

### Compromissione epatica

Sulla base dei dati di letteratura l'uso di enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) in pazienti cirrotici (Child-Pugh class B-C) sembra essere sicuro ed efficace nel prevenire la trombosi della vena porta. Va notato che gli studi di letteratura possono avere limitazioni. Deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica in quanto questi pazienti hanno un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4) e nessuno studio formale per determinare i dosaggi è stato effettuato in pazienti cirrotici (Child Pugh di classe A, B o C).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

I parametri farmacocinetici di enoxaparina sodica sono stati studiati principalmente in termini di tempo all'attività anti-Xa plasmatica e inoltre in base all'attività anti-IIa, negli intervalli di dosi raccomandati dopo somministrazione sottocutanea singola e ripetuta e dopo singola somministrazione endovenosa. La determinazione quantitativa delle attività farmacocinetiche anti-Xa e anti-IIa è stata condotta mediante metodi amidolitici convalidati.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione sottocutanea, in base all'attività anti-Xa, è prossima al 100%.

Possono essere utilizzati dosi, formulazioni e regimi di somministrazione diversi:

Il livello massimo medio di attività anti-Xa plasmatica si osserva da 3 a 5 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge circa 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 anti-Xa UI/ml dopo singola somministrazione sottocutanea di dosi rispettivamente di 2 000 UI, 4 000 UI, 100 UI/kg e 150 UI/kg (20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg).

Un bolo per via endovenosa di 3 000 UI (30 mg) seguito immediatamente da 100 UI/kg (1 mg/kg) per iniezione sottocutanea ogni 12 ore ha fornito il massimo livello di attività anti-Xa iniziale di 1,16 UI/ml (n = 16), e un'esposizione media corrispondente all'88% dei livelli allo stato stazionario. Lo stato stazionario è stato ottenuto il secondo giorno di trattamento.

Dopo una somministrazione sottocutanea ripetuta di regimi di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno in volontari sani, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 2 con un rapporto di esposizione medio maggiore di circa il 15% che dopo singola dose. Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta del regime da 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno, lo stato stazionario viene raggiunto il giorno 3-4 con esposizione media superiore di circa il 65% che dopo singola dose e livelli medi di attività anti-Xa massimo e minimo rispettivamente di 1,2 e 0,52 UI/ml.

Il volume dell'iniezione e la concentrazione della dose nell'intervallo 100-200 mg/ml non influiscono sui parametri farmacocinetici nei volontari sani.

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare lineare negli intervalli di dose raccomandati.

La variabilità intra-paziente e inter-paziente è bassa. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute non si verifica alcun accumulo.

L'attività anti-IIa plasmatica dopo somministrazione sottocutanea è circa dieci volte più bassa dell'attività anti-Xa. Il livello massimo medio di attività anti-IIa si osserva circa 3-4 ore dopo l'iniezione sottocutanea e raggiunge rispettivamente 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml dopo somministrazione ripetuta di 100 UI/kg (1 mg/kg) due volte al giorno e 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa di enoxaparina sodica è pari a circa 4,3 litri ed è simile al volume ematico.

### Biotrasformazione

Enoxaparina sodica è metabolizzata principalmente nel fegato mediante desolfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta.

### Eliminazione

Enoxaparina sodica è una sostanza con una clearance bassa, con una clearance plasmatica media anti-Xa di 0,74 L/h dopo un'infusione endovenosa di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) della durata di 6 ore. L'eliminazione appare monofasica, con un'emivita di circa 5 ore dopo una singola dose sottocutanea, che arriva a circa 7 ore dopo somministrazione ripetuta. La clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata e l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi il 40% della dose.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il profilo cinetico di enoxaparina sodica non differisce nei soggetti anziani rispetto ai soggetti più giovani se la funzione renale è normale. Tuttavia, dato che è noto che la funzione renale diminuisce con l'età, i pazienti anziani possono evidenziare un'eliminazione inferiore di enoxaparina sodica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su pazienti con cirrosi in stadio avanzato trattati con enoxaparina sodica 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno, una riduzione dell'attività massima anti-Xa è stata associata ad un aumento nella gravità della compromissione epatica (valutata mediante la classificazione di Child-Pugh). Questa diminuzione è stata attribuita principalmente a una riduzione del livello di ATIII secondaria a una ridotta sintesi di ATIII nei pazienti con compromissione epatica.

#### *Compromissione renale*

È stata osservata una correlazione lineare tra clearance plasmatica anti-Xa e clearance della creatinina allo stato stazionario, che indica una riduzione della clearance di enoxaparina sodica nei pazienti con funzione renale compromessa. L'esposizione anti-Xa rappresentata dall'AUC, allo stato stazionario, è marginalmente aumentata in caso di compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina di 30-50 ml/min) dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) l'AUC allo stato stazionario è significativamente aumentata in media del 65%, dopo dosi sottocutanee ripetute di 4 000 UI (40 mg) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Emodialisi*

La farmacocinetica di enoxaparina sodica appare simile a quella della popolazione di controllo dopo una singola dose endovenosa di 25 UI, 50 UI o 100 UI/kg (0,25, 0,50 o 1,0 mg/kg), tuttavia l'AUC è risultata 2 volte superiore al controllo.

#### *Peso*

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 150 UI/kg (1,5 mg/kg) una volta al giorno, l'AUC media di attività anti-Xa è marginalmente superiore allo stato stazionario nei volontari sani obesi (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre il livello massimo di attività anti-Xa plasmatica non aumenta. La clearance aggiustata per il peso dei soggetti obesi è inferiore con la somministrazione sottocutanea.

In caso di somministrazione di una dose non aggiustata per il peso, è stato osservato dopo una singola dose sottocutanea di 4 000 UI (40 mg) che l'esposizione anti-Xa è maggiore del 52% nelle donne di peso basso (<45 kg) e maggiore del 27% negli uomini di peso basso (<57 kg) rispetto ai soggetti di controllo normopeso (vedere paragrafo 4.4).

### Interazioni farmacocinetiche

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra enoxaparina sodica e trombolitici quando somministrati in maniera concomitante.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre agli effetti anticoagulanti di enoxaparina sodica, non sono emerse evidenze di reazioni avverse a 15 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea di 13 settimane sia in ratti sia in cani e a 10 mg/kg/die negli studi di tossicità sottocutanea ed endovenosa di 26 settimane sia in ratti che in scimmie.

Enoxaparina sodica non ha evidenziato attività mutagenica in base ai test *in vitro*, compresi test di Ames e test di mutazioni in cellule di linfoma del topo, e nessuna attività clastogenica in base al test delle aberrazioni cromosomiche in linfociti umani *in vitro* e al test delle aberrazioni cromosomiche in midollo osseo di ratto *in vivo*.

Studi condotti in femmine gravide di ratti e conigli a dosi sottocutanea di enoxaparina sodica fino a 30 mg/kg/die non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni o fetotossici. Enoxaparina sodica si è dimostrata priva di effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva di ratti maschi e femmine a dosi sottocutanea fino a 20 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Alcool benzilico  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

#### Iniezione SC

Inhixa non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Iniezione EV (in bolo) (solo per l'indicazione trattamento di STEMI acuto):

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### Dopo la prima apertura:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni al di sotto dei 25° C. Altri tempi e condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

#### Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o soluzione iniettabile di glucosio al 5%:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere immediatamente utilizzato. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Per le precauzioni per la conservazione dopo la prima apertura e la diluizioni del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

10 ml di soluzione in flaconcino di vetro di tipo I, chiaro e incolore, sigillato con un tappo di gomma e tappo bianco di alluminio-plastica in scatola di cartone.

Confezioni da 1 o 5 flaconcini da 10 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'enoxaparina sodica può essere somministrata in modo sicuro con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o con glucosio al 5% in acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/081

EU/1/16/1132/082

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/09/2016

Data del rinnovo più recente: 26/08/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)  
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)  
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Shenzhen Techdow Pharmaceutical Co., Ltd.  
No. 19, Gaoxinzhongyi Road, Hi-tech Industrial Park,  
Nanshan District,  
Shenzhen City,  
Guangdong Province,  
518057, Repubblica della Cina

Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co., Ltd.  
No. 1 Rongtian South, Kengzi Sub-district  
Pingshan New District, Shenzhen  
518122, Repubblica della Cina

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Health-Med spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka jawna  
Chełmska 30/34  
00-725 Varsavia  
Polonia

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

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

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

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA (Confezioni da 1, 2, 6, 10, 20, 50 o 90)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita enoxaparina sodica

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita (0,2 ml) contiene 2 000 UI (20 mg) di enoxaparina sodica.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

2 siringhe preriempite

6 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite

50 siringhe preriempite

2 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con copriago

10 siringhe preriempite con copriago

20 siringhe preriempite con copriago

50 siringhe preriempite con copriago

90 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

20 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

2 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

6 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo, endovenoso.

Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/021  
EU/1/16/1132/001  
EU/1/16/1132/033  
EU/1/16/1132/002  
EU/1/16/1132/064  
EU/1/16/1132/011  
EU/1/16/1132/034  
EU/1/16/1132/012  
EU/1/16/1132/023  
EU/1/16/1132/065  
EU/1/16/1132/051  
EU/1/16/1132/085  
EU/1/16/1132/090  
EU/1/16/1132/095  
EU/1/16/1132/053  
EU/1/16/1132/054

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml soluzione iniettabile  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (Confezioni da 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 o 90)

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita enoxaparina sodica

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita (0,4 ml) contiene 4 000 UI (40 mg) di enoxaparina sodica.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

5 siringhe preriempite

6 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite

30 siringhe preriempite

50 siringhe preriempite

2 siringhe preriempite con copriago

5 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con copriago

10 siringhe preriempite con copriago

20 siringhe preriempite con copriago

30 siringhe preriempite con copriago

50 siringhe preriempite con copriago

90 siringhe preriempite con copriago

2 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

20 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

2 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

6 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo, endovenoso.

Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/003  
EU/1/16/1132/066  
EU/1/16/1132/035  
EU/1/16/1132/004  
EU/1/16/1132/043  
EU/1/16/1132/068  
EU/1/16/1132/013  
EU/1/16/1132/067  
EU/1/16/1132/036  
EU/1/16/1132/014  
EU/1/16/1132/024  
EU/1/16/1132/044  
EU/1/16/1132/025  
EU/1/16/1132/052  
EU/1/16/1132/096  
EU/1/16/1132/086  
EU/1/16/1132/091



EU/1/16/1132/097  
EU/1/16/1132/098  
EU/1/16/1132/055  
EU/1/16/1132/056

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml soluzione iniettabile  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA (Confezioni da 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 o 50)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita enoxaparina sodica

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita (0,6 ml) contiene 6 000 UI (60 mg) di enoxaparina sodica.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

6 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite

30 siringhe preriempite

50 siringhe preriempite

2 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con copriago

10 siringhe preriempite con copriago

12 siringhe preriempite con copriago

20 siringhe preriempite con copriago

24 siringhe preriempite con copriago

30 siringhe preriempite con copriago

50 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

12 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

20 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

24 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

2 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

10 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo, endovenoso.

Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/005  
EU/1/16/1132/037  
EU/1/16/1132/006  
EU/1/16/1132/045  
EU/1/16/1132/083  
EU/1/16/1132/015  
EU/1/16/1132/038  
EU/1/16/1132/016  
EU/1/16/1132/026  
EU/1/16/1132/027  
EU/1/16/1132/028  
EU/1/16/1132/046  
EU/1/16/1132/111  
EU/1/16/1132/087  
EU/1/16/1132/092  
EU/1/16/1132/099  
EU/1/16/1132/100

EU/1/16/1132/101  
EU/1/16/1132/102  
EU/1/16/1132/057  
EU/1/16/1132/058

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml soluzione iniettabile  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (Confezioni da 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 o 50)

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita enoxaparina sodica

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita (0,8 ml) contiene 8 000 UI (80 mg) di enoxaparina sodica.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

6 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite

30 siringhe preriempite

50 siringhe preriempite

2 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con copriago

10 siringhe preriempite con copriago

12 siringhe preriempite con copriago

20 siringhe preriempite con copriago

24 siringhe preriempite con copriago

30 siringhe preriempite con copriago

50 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

12 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

20 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

24 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

2 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

10 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo, endovenoso.

Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/007  
EU/1/16/1132/039  
EU/1/16/1132/008  
EU/1/16/1132/047  
EU/1/16/1132/084  
EU/1/16/1132/017  
EU/1/16/1132/040  
EU/1/16/1132/018  
EU/1/16/1132/029  
EU/1/16/1132/112  
EU/1/16/1132/030  
EU/1/16/1132/048  
EU/1/16/1132/113  
EU/1/16/1132/088  
EU/1/16/1132/093  
EU/1/16/1132/103  
EU/1/16/1132/104



EU/1/16/1132/105  
EU/1/16/1132/106  
EU/1/16/1132/059  
EU/1/16/1132/060

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (Confezioni da 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50 o 90)

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita enoxaparina sodica

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita (1 ml) contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

6 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite

30 siringhe preriempite

50 siringhe preriempite

90 siringhe preriempite

2 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con copriago

10 siringhe preriempite con copriago

12 siringhe preriempite con copriago

20 siringhe preriempite con copriago

24 siringhe preriempite con copriago

30 siringhe preriempite con copriago

50 siringhe preriempite con copriago

6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

12 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

20 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

24 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago

2 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

10 siringhe preriempite con copriago UltraSafe Passive

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usso sottocutaneo, endovenoso.

Usso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/009  
EU/1/16/1132/041  
EU/1/16/1132/010  
EU/1/16/1132/049  
EU/1/16/1132/063  
EU/1/16/1132/022  
EU/1/16/1132/019  
EU/1/16/1132/042  
EU/1/16/1132/020  
EU/1/16/1132/031  
EU/1/16/1132/114  
EU/1/16/1132/032  
EU/1/16/1132/050  
EU/1/16/1132/115  
EU/1/16/1132/089  
EU/1/16/1132/094

EU/1/16/1132/107  
EU/1/16/1132/108  
EU/1/16/1132/109  
EU/1/16/1132/110  
EU/1/16/1132/061  
EU/1/16/1132/062

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml soluzione iniettabile  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA (Confezioni da 2, 10 o 30)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita enoxaparina sodica

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita (0,8 ml) contiene 12 000 UI (120 mg) di enoxaparina sodica.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite

30 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite con copriago

30 siringhe preriempite con copriago

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò sottocutaneo, endovenoso.

Usò extracorporeo (nel circuito di dialisi).

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/069  
EU/1/16/1132/076  
EU/1/16/1132/075  
EU/1/16/1132/077  
EU/1/16/1132/073

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:



SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA (Confezioni da 2, 10 o 30)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita enoxaparina sodica

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita (1 ml) contiene 15 000 UI (150 mg) di enoxaparina sodica.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite

30 siringhe preriempite

10 siringhe preriempite con copriago

30 siringhe preriempite con copriago

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo, endovenoso.

Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

La soluzione diluita deve essere usata entro 8 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/074  
EU/1/16/1132/078  
EU/1/16/1132/080  
EU/1/16/1132/079  
EU/1/16/1132/070

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:

SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml soluzione iniettabile  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO DEL CONTENITORE MULTIDOSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml soluzione iniettabile in contenitore multidose  
enoxaparina sodica

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni flaconcino (3 ml) contiene 30 000 UI (300 mg) di enoxaparina sodica.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Alcool benzilico (consultare il foglio illustrative per ulteriori informazioni)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo, endovenoso.  
Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.  
Il contenuto del flaconcino multidose deve essere utilizzato entro 28 giorni dall'apertura.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/071

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**CONTENITORE MULTIDOSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 30 000 UI (300 mg)/3 ml soluzione iniettabile in contenitore multidose  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO DEL CONTENITORE MULTIDOSE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5ml soluzione iniettabile in contenitore multidose  
enoxaparina sodica

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni flaconcino (5 ml) contiene 50 000 UI (500 mg) di enoxaparina sodica.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Alcool benzilico (consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile  
5 flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo, endovenoso.  
Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.  
Il contenuto del flaconcino multidose deve essere utilizzato entro 28 giorni dall'apertura.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/072

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 50 000 UI (500mg)/5ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**CONTENITORE MULTIDOSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 50 000 IU (500 mg)/5ml soluzione iniettabile in contenitore multidose  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO DEL CONTENITORE MULTIDOSE**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inhixa 100 000 UI (1 000 mg)/10 ml soluzione iniettabile in contenitore multidose  
enoxaparina sodica

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni flaconcino (10 ml) contiene 100 000 UI (1 000 mg) di enoxaparina sodica.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Alcool benzilico (consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 flaconcino  
5 flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo, endovenoso.  
Uso extracorporeo (nel circuito di dialisi).

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.  
Il contenuto del flaconcino multidose deve essere utilizzato entro 28 giorni dall'apertura.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam  
Olanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1132/081  
EU/1/16/1132/082

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inhixa 100 000 UI (1 000 mg)/10ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**CONTENITORE MULTIDOSE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Inhixa 100 000 IU (1 000 mg)/10ml soluzione iniettabile in contenitore multidose  
enoxaparina sodica  
uso SC, EV, ed extracorporeo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

**Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml soluzione iniettabile**

**Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml soluzione iniettabile**

**Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml soluzione iniettabile**

**Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile**

**Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml soluzione iniettabile**

enoxaparina sodica

### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Inhixa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Inhixa
3. Come usare Inhixa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Inhixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Inhixa e a cosa serve**

Inhixa contiene una sostanza attiva chiamata enoxaparina sodica, che è un'eparina a basso peso molecolare (EBPM).

Inhixa agisce in due modi:

- 1) Impedisce l'accrescimento di coaguli di sangue già esistenti. Questo aiuta l'organismo a frammentarli e a evitare che provochino danni.
- 2) Impedisce la formazione di coaguli nel sangue.

Inhixa può essere utilizzato per:

- Trattare coaguli presenti nel sangue
- Impedire la formazione di coaguli nel sangue nelle seguenti situazioni:
  - prima e dopo un intervento chirurgico
  - in caso di una malattia acuta che prevede un periodo di mobilità ridotta
  - per prevenire la formazione di ulteriori coaguli se ha avuto un coagulo di sangue a causa del cancro.
  - in presenza di angina instabile (un disturbo nel quale non arriva abbastanza sangue al cuore)
  - dopo un infarto
- Impedire la formazione di coaguli di sangue nei tubi della macchina di dialisi (usata da chi ha gravi problemi renali).

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Inhixa**

#### **Non usi Inhixa**

- Se è allergico a enoxaparina sodica o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). I segni di una reazione allergica includono: eruzione cutanea, problemi di deglutizione o di respirazione, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua.
- Se è allergico all'eparina o ad altre eparine a basso peso molecolare come per esempio nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Se ha avuto una reazione all'eparina che ha causato una grave riduzione del numero di cellule preposte alla coagulazione (piastrine) (questa reazione è chiamata trombocitopenia indotta da eparina) negli ultimi 100 giorni o se ha anticorpi contro enoxaparina nel sangue.
- Se sta sanguinando abbondantemente o se presenta una malattia ad alto rischio di sanguinamento (come un'ulcera allo stomaco, recente intervento chirurgico al cervello o agli occhi), compreso recente ictus emorragico.
- Se sta usando Inhixa per trattare coaguli di sangue nell'organismo e verrà sottoposto ad anestesia spinale o epidurale o una puntura lombare entro 24 ore.

### **Avvertenze e precauzioni**

Inhixa **non deve essere utilizzato in modo intercambiabile** con altri medicinali appartenenti al gruppo delle eparine a basso peso molecolare. Tali medicinali non sono infatti identici tra loro e non possiedono la stessa attività o le stesse istruzioni per l'uso.

### **Consulti il medico o il farmacista prima di usare Inhixa se:**

- ha mai avuto una reazione all'eparina che ha provocato una riduzione importante del numero di piastrine
- deve essere sottoposto ad anestesia spinale o epidurale o puntura lombare (vedere Interventi chirurgici e anestesia): rispettare l'intervallo tra l'uso di Inhixa e questa procedura
- le è stata impiantata una valvola cardiaca
- soffre di endocardite (un'infezione del rivestimento interno del cuore)
- ha sofferto di ulcera allo stomaco
- ha avuto un ictus di recente
- ha la pressione sanguigna alta
- ha il diabete o problemi nei vasi sanguigni dell'occhio provocati dal diabete (la cosiddetta retinopatia diabetica)
- ha subito recentemente un intervento chirurgico agli occhi o al cervello
- è anziano (più di 65 anni di età), specialmente se ha più di 75 anni
- ha problemi renali
- ha problemi di fegato
- è sottopeso o sovrappeso
- ha alti livelli di potassio nel sangue (i valori si possono controllare con un esame del sangue)
- sta attualmente usando medicinali che possono influire sul sanguinamento (vedere il paragrafo seguente - Altri medicinali e Inhixa).

E' possibile che debba fare un **esame del sangue** prima di iniziare a usare questo medicinale e regolarmente durante il suo uso, per controllare il livello delle cellule preposte alla coagulazione del sangue (piastrine) e il livello di potassio nel sangue.

### **Bambini e adolescenti**

La sicurezza e l'efficacia di Inhixa non sono state valutate in bambini o adolescenti.

### **Altri medicinali e Inhixa**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Warfarin – un altro medicinale anticoagulante usato per fluidificare il sangue
- Acido acetilsalicilico (noto anche come aspirina o ASA), clopidogrel o altri medicinali usati per evitare la formazione di coaguli (vedere anche paragrafo 3, "Cambiamento dei medicinali anticoagulanti")
- Destrano iniettabile - usato come sostituto del sangue

- Ibuprofene, diclofenac, ketorolac o altri medicinali noti come agenti antinfiammatori non steroidei usati per trattare il dolore e il gonfiore nell'artrite e in altre patologie
- Prednisolone, desametasone o altri medicinali usati per trattare l'asma, l'artrite reumatoide e altre patologie
- Medicinali che aumentano il livello di potassio nel sangue come sali di potassio, diuretici e alcuni medicinali per problemi cardiaci.

### **Interventi chirurgici e anestetici**

Se deve sottoporsi a una puntura spinale o a un intervento chirurgico che prevede l'uso di anestetico per via epidurale o spinale, informi il medico che sta usando Inhixa. Vedere "Non usi Inhixa". Informi inoltre il medico in caso di eventuali problemi alla colonna vertebrale o se ha subito interventi alla colonna vertebrale.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza ed ha una valvola cardiaca meccanica, potrebbe essere a maggior rischio di sviluppare coaguli di sangue. Il medico discuterà questo punto con lei.

Se sta allattando con latte materno o prevede di allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Inhixa non altera la capacità di guidare e utilizzare macchinari.

### **Tracciabilità**

È importante tracciare il numero di lotto di Inhixa. Pertanto, ogni volta che prende una nuova confezione di Inhixa, annoti la data e il numero di lotto (che è riportato sul confezionamento dopo Lotto) e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.

### **Inhixa contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Inhixa**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Assunzione del medicinale**

- Inhixa viene normalmente somministrato dal medico o dall'infermiere, perché deve essere somministrato mediante un'iniezione.
- Quando viene dimesso, potrebbe dover continuare a usare Inhixa e somministrarlo in modo autonomo (vedere le istruzioni su come farlo di seguito).
- Inhixa viene solitamente somministrato mediante iniezione sottopelle (sottocutanea).
- Inhixa può essere somministrato mediante iniezione in una vena (endovenosa) dopo alcuni tipi di infarto o interventi chirurgici.
- Inhixa può essere aggiunto al tubo in uscita dal corpo (linea arteriosa) all'inizio della sessione di dialisi.

Non iniettare Inhixa in un muscolo.

### **Quanto medicinale le sarà somministrato**

- Il medico deciderà quanto Inhixa somministrarle. La dose dipende dal motivo per cui viene utilizzato.
- Se ha problemi renali potrebbe ricevere una quantità inferiore di Inhixa.

### 1. Trattamento di coaguli presenti nel sangue

- La dose abituale è 150 UI (1,5 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo al giorno o 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo due volte al giorno.
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

### 2. Impedire la formazione di coaguli nel sangue nelle seguenti situazioni:

#### ❖ *Interventi chirurgici o periodi di mobilità ridotta a causa di una malattia*

- La dose dipende da quanto probabile è lo sviluppo di un coagulo. Riceverà 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) di Inhixa al giorno.
- Se è previsto un intervento chirurgico, la prima iniezione viene solitamente somministrata 2 ore o 12 ore prima dell'operazione.
- In caso di mobilità ridotta a causa di una malattia vengono normalmente somministrate 4 000 UI (40 mg) di Inhixa al giorno.
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### ❖ *Dopo un infarto*

Inhixa può essere utilizzato per due diversi tipi di infarto, chiamati STEMI (infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST) o non-STEMI (NSTEMI). La quantità di Inhixa somministrata dipende dall'età e dal tipo di infarto subito.

#### Infarto tipo NSTEMI:

- La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso ogni 12 ore.
- Il medico le chiederà normalmente di assumere anche acido acetilsalicilico (aspirina).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### Infarto tipo STEMI se lei ha meno di 75 anni di età:

- Una dose iniziale di 3 000 UI (30 mg) di Inhixa somministrata come iniezione in una vena.
- Allo stesso tempo riceverà Inhixa anche come iniezione sottopelle (iniezione sottocutanea). La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni 12 ore.
- Il medico le chiederà normalmente di assumere anche acido acetilsalicilico (aspirina).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### Infarto tipo STEMI se lei ha 75 anni di età o più:

- La dose abituale è 75 UI (0,75 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni 12 ore.
- La quantità massima di Inhixa somministrata per le prime due iniezioni è 7 500 UI (75 mg).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

Per i pazienti sottoposti a un'operazione chiamata intervento coronarico percutaneo (PCI):

A seconda di quando è stato somministrato Inhixa l'ultima volta, il medico potrebbe decidere di somministrare una dose aggiuntiva di Inhixa prima di un PCI. Il medicinale sarà iniettato in una vena.

### 3. Impedire la formazione di coaguli di sangue nei tubi della macchina di dialisi

- La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo.
- Inhixa è aggiunto al tubo in uscita dal corpo (linea arteriosa) all'inizio della sessione di dialisi. Questa quantità è solitamente sufficiente per una sessione di 4 ore. Tuttavia, il medico potrebbe somministrare un'ulteriore dose di 50-100 UI (0,5-1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo, se necessario.

#### Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

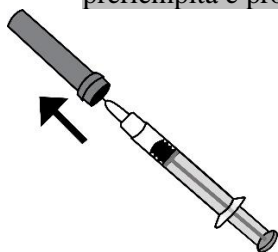
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

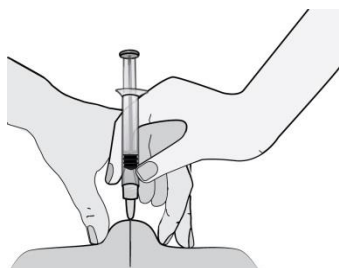


**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.

Si assicuri di tenere **la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.



8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.

9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

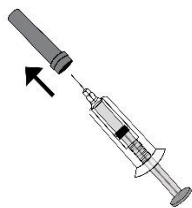
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

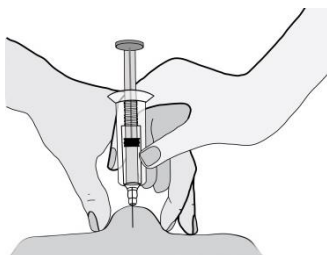


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.

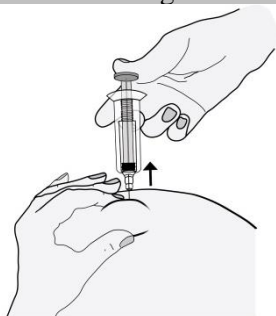
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.

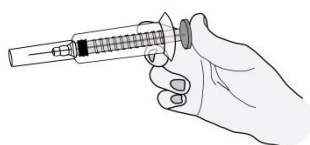
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del

contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive al fine di proteggerla dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

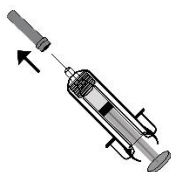
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.



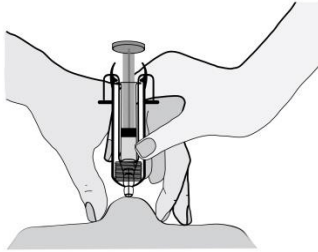
**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.



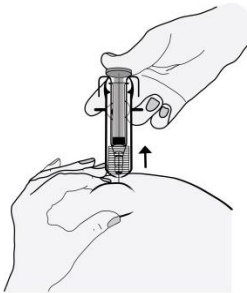
**Si assicurino di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.



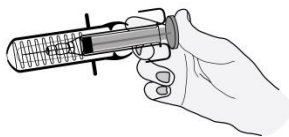
- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicurino di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Rilasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato in posizione.



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago ad attivazione manuale

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago ad attivazione manuale che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da

solo se non è stato addestrato a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### **Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa**

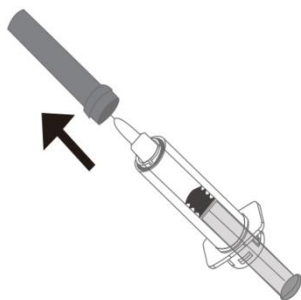
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi le mani e l'area in cui farà l'iniezione con sapone e acqua. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

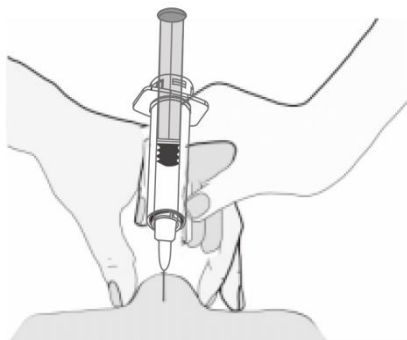


**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle

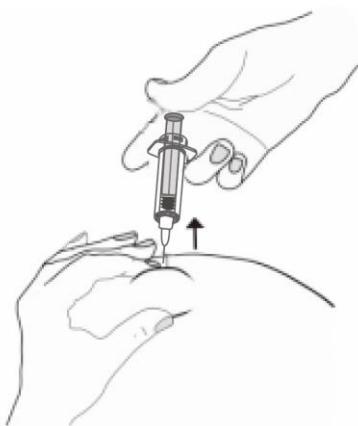
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle



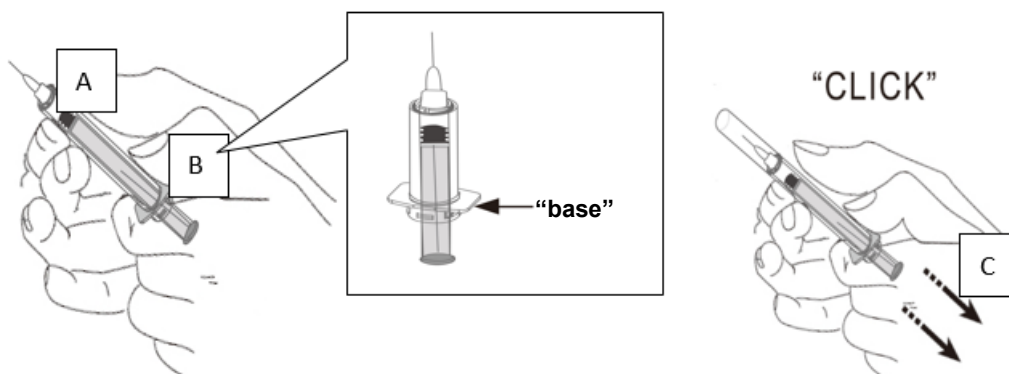
8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione

9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

10) Tenga saldamente il cilindro della siringa con una mano (A). Con l'altra mano tenga la base, "le ali" della siringa (B), e tiri la base fino a sentire un click (C). Ora l'ago usato è completamente protetto.



11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

#### Cambiamento del trattamento anticoagulante

- *Passaggio da Inhixa ad anticoagulanti chiamati antagonisti della vitamina K (es. warfarin)*

Il medico le chiederà di fare un esame del sangue chiamato INR e le dirà quando interrompere la terapia con Inhixa in base ai risultati.

- *Passaggio da anticoagulanti chiamati antagonisti della vitamina K (es. warfarin) a Inhixa*  
Interrompa il trattamento con anticoagulanti della vitamina K. Il medico le chiederà di fare un esame del sangue chiamato INR e le dirà quando iniziare la terapia con Inhixa in base ai risultati.
- *Passaggio da Inhixa al trattamento con anticoagulanti orali diretti (es. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*  
Interrompa il trattamento con Inhixa. Inizi a prendere l'anticoagulante orale diretto 0-2 ore prima dell'orario in cui sarebbe stata effettuata l'iniezione successiva di Inhixa, poi continui come di norma.
- *Passaggio dal trattamento con anticoagulanti orali diretti a Inhixa*  
Interrompa il trattamento con l'anticoagulante orale diretto. Inizi il trattamento con Inhixa solo 12 ore dopo l'ultima dose dell'anticoagulante orale diretto.

### **Se usa più Inhixa di quanto deve**

Se pensa di aver usato troppo o troppo poco Inhixa informi immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista, anche se non presenta segni di un problema. Se un bambino si inietta o ingerisce accidentalmente Inhixa lo porti immediatamente al pronto soccorso.

### **Se dimentica di usare Inhixa**

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Non prenda una dose doppia lo stesso giorno per compensare la dose dimenticata. Tenere un diario aiuta a non saltare le dosi.

### **Se interrompe il trattamento con Inhixa**

Se ha qualsiasi altro dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

È importante che continui a fare le iniezioni di Inhixa fino a quando il medico decide di interromperle. Se le interrompe, potrebbe formarsi un coagulo di sangue, che potrebbe essere molto pericoloso.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali anticoagulanti (medicinali per ridurre la coagulazione del sangue), Inhixa può provocare sanguinamento, potenzialmente pericoloso per la vita. In alcuni casi il sanguinamento potrebbe non essere evidente.

Se manifesta eventi emorragici di qualsiasi tipo che non si interrompono da soli o se manifesta segni di sanguinamento eccessivo (debolezza eccessiva, stanchezza, pallore, capogiri, mal di testa o gonfiore inspiegato), consulti immediatamente il medico.

Il medico potrebbe decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di cambiare medicinale.

Interrompa l'uso di Inhixa e si rivolga immediatamente al medico o infermiere se sviluppa qualsiasi segno di una grave reazione allergica (come difficoltà di respirazione, gonfiore delle labbra, della bocca, della gola o degli occhi).

Interrompa l'uso di enoxaparina e consulti immediatamente un medico se nota uno dei seguenti sintomi:

- Un'eruzione cutanea rossa e squamosa diffusa con protuberanze sotto la pelle e vesciche accompagnate da febbre. I sintomi di solito compaiono all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Deve informare immediatamente il medico

- Se presenta segni di un blocco di un vaso sanguigno da parte di un coagulo, come:
  - crampi, rossore, calore o gonfiore di una delle gambe - sono sintomi di trombosi venosa profonda
  - respiro affannoso, dolore toracico, svenimento o tosse sanguigna - sono sintomi di embolia polmonare
- Se presenta un'eruzione cutanea dolorosa di macchie rosso scuro sotto la pelle che non scompaiono premendoci sopra.

Il medico potrebbe chiederle di fare un esame del sangue per controllare il numero di piastrine.

### **Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:**

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Sanguinamento.
- Aumento degli enzimi del fegato.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Formazione di lividi più facilmente del solito. Potrebbe essere dovuto ad un problema del sangue, con basso numero di piastrine.
- Macchie rosa sulla pelle. È più probabile che compaiano nell'area in cui è stato iniettato Inhixa.
- Eruzione cutanea (orticaria).
- Pelle arrossata che prude.
- Lividi o dolore nel sito di iniezione.
- Diminuzione del numero di globuli rossi.
- Alto numero di piastrine nel sangue.
- Mal di testa.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Improvviso grave mal di testa. Potrebbe essere il segno di un sanguinamento nel cervello.
- Dolore e gonfiore allo stomaco. Potrebbe avere un sanguinamento nello stomaco.
- Ampie lesioni rosse di forma irregolare della pelle con o senza vesciche.
- Irritazione della pelle (irritazione locale).
- Ingiallimento della pelle o degli occhi e urina che diventa più scura. Questi potrebbero essere segni di un problema al fegato.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Grave reazione allergica. I segni di una reazione allergica possono includere: eruzione cutanea, problemi di deglutizione o di respirazione, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua.
- Aumento del potassio nel sangue. Più probabile nelle persone con problemi renali o con il diabete. Il medico potrà controllare i valori mediante un esame del sangue.
- Aumento del numero di globuli bianchi chiamati eosinofili nel sangue. Il medico potrà controllare i valori mediante un esame del sangue.
- Perdita di capelli.
- Osteoporosi (una condizione che rende le ossa più fragili) dopo un uso prolungato.
- Formicolio, intorpidimento e debolezza muscolare (in particolare nella parte inferiore del corpo) se sottoposto a una puntura spinale o a un anestetico per via spinale.
- Perdita di controllo della vescica o dell'intestino (pertanto non riesce a controllare quando andare in bagno).
- Massa dura o nodulo nel sito di iniezione.

### **Segnalazione di effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Inhixa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.  
Dopo la diluizione la soluzione deve essere usata entro 8 ore.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione visibile nell'aspetto della soluzione.

Le siringhe preriempite sono solo monouso. Eliminare tutto il medicinale non utilizzato.  
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Inhixa

- Il principio attivo è enoxaparina sodica.  
Ogni ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni siringa preriempita da 0,2 ml contiene 2 000 UI (20 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni siringa preriempita da 0,4 ml contiene 4 000 UI (40 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni siringa preriempita da 0,6 ml contiene 6 000 UI (60 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni siringa preriempita da 0,8 ml contiene 8 000 UI (80 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 10 000 UI (100 mg) di enoxaparina sodica.
- L'altro componente è acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Inhixa e contenuto della confezione

Inhixa 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml è 0,2 ml di soluzione in:

- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo blu di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago; o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 1, 2, 6, 10 e 50 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 20, 50 e 90 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10 e 20 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

Inhixa 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml è 0,4 ml di soluzione in:

- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo giallo di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago; o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 5, 6, 10, 30 e 50 siringhe preriempite
- 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 e 90 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 2, 6, 10, 20 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

Inhixa 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml è 0,6 ml di soluzione in:

- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo arancione di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago; o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 6, 10, 30 e 50 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

Inhixa 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml è 0,8 ml di soluzione in:

- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo rosso di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago; o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 6, 10, 30 e 50 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

Inhixa 10 000 UI (100 mg)/1 ml è 1 ml di soluzione in:

- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo nero di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago; o di un dispositivo di protezione manuale dell'ago; o
- una siringa graduata di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo bianco di policarbonato, dotata di un dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive.

Confezioni da:

- 2, 6, 10, 30, 50 e 90 siringhe preriempite
- 2, 6, 10, 12, 20, 24, 30 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago
- 6, 10, 12, 20, 24 e 50 siringhe preriempite con dispositivo di protezione manuale dell'ago
- 2 e 10 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago UltraSafe Passive

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11  
1077XX Amsterdam

Olanda

**Produttore**

Health-Med spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka jawna  
Chełmska 30/34  
00-725 Varsavia  
Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31 (0)76 531 5388

**Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

**Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

**Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

**Malta**

Mint Health Ltd.  
+356 2755 9990

**Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

**Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**France**

Viatrix Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906



**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+44 28 9279 2030

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il Gennaio 2022.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

**Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml soluzione iniettabile**

**Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1 ml soluzione iniettabile**

enoxaparina sodica

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Inhixa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Inhixa
3. Come usare Inhixa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Inhixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### 1. Cos'è Inhixa e a cosa serve

Inhixa contiene una sostanza attiva chiamata enoxaparina sodica, che è un'eparina a basso peso molecolare (EBPM).

Inhixa agisce in due modi:

- 3) Impedisce l'accrescimento di coaguli di sangue già esistenti. Questo aiuta l'organismo a frammentarli e a evitare che provochino danni.
- 4) Impedisce la formazione di coaguli nel sangue.

Inhixa può essere utilizzato per:

- Trattare coaguli presenti nel sangue
- Impedire la formazione di coaguli nel sangue nelle seguenti situazioni:
  - prima e dopo un intervento chirurgico
  - in caso di una malattia acuta che prevede un periodo di mobilità ridotta
  - per prevenire la formazione di ulteriori coaguli se ha avuto un coagulo di sangue a causa del cancro
  - in presenza di angina instabile (un disturbo nel quale non arriva abbastanza sangue al cuore)
  - dopo un infarto
- Impedire la formazione di coaguli di sangue nei tubi della macchina di dialisi (usata da chi ha gravi problemi renali).

### 2. Cosa deve sapere prima di usare Inhixa

#### Non usi Inhixa

- Se è allergico a enoxaparina sodica o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). I segni di una reazione allergica includono: eruzione cutanea, problemi di deglutizione o di respirazione, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua.

- Se è allergico all'eparina o ad altre eparine a basso peso molecolare, come per esempio nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- Se ha avuto una reazione all'eparina che ha causato una grave riduzione del numero di cellule che servono alla coagulazione (piastrine) (questa reazione è chiamata trombocitopenia indotta da eparina) negli ultimi 100 giorni o se ha anticorpi contro enoxaparina nel sangue.
- Se sta sanguinando abbondantemente o se presenta una malattia ad alto rischio di sanguinamento (come un'ulcera allo stomaco, recente intervento chirurgico al cervello o agli occhi), compreso recente ictus emorragico.
- Se sta usando Inhixa per trattare coaguli di sangue nell'organismo e verrà sottoposto ad anestesia spinale o epidurale o una puntura lombare entro 24 ore.

### **Avvertenze e precauzioni**

Inhixa **non deve essere utilizzato in modo intercambiabile** con altri medicinali appartenenti al gruppo delle eparine a basso peso molecolare. Tali medicinali non sono, infatti, identici tra loro e non possiedono la stessa attività o le stesse istruzioni per l'uso.

Consulti il medico o il farmacista prima di usare Inhixa se:

- ha mai avuto una reazione all'eparina che ha provocato una riduzione importante del numero di piastrine
- deve essere sottoposto ad anestesia spinale o epidurale o puntura lombare (vedere Interventi chirurgici e anestesia): rispettare l'intervallo tra l'uso di Inhixa e questa procedura
- le è stata impiantata una valvola cardiaca
- soffre di endocardite (un'infezione del rivestimento interno del cuore)
- soffre di ulcera allo stomaco
- ha avuto un ictus di recente
- ha la pressione sanguigna alta
- ha il diabete o problemi nei vasi sanguigni dell'occhio provocati dal diabete (la cosiddetta retinopatia diabetica)
- ha subito recentemente un intervento chirurgico agli occhi o al cervello
- è anziano (più di 65 anni di età), specialmente se ha più di 75 anni
- ha problemi renali
- ha problemi di fegato
- è sottopeso o sovrappeso
- ha alti livelli di potassio nel sangue (i valori si possono controllare con un esame del sangue)
- sta attualmente usando medicinali che possono influire sul sanguinamento (vedere il paragrafo seguente - Altri medicinali e Inhixa).

È possibile che debba fare un **esame del sangue** prima di iniziare a usare questo medicinale e regolarmente durante il suo uso, per controllare il livello delle cellule che servono alla coagulazione del sangue (piastrine) e il livello di potassio nel sangue.

### **Uso in bambini e adolescenti**

La sicurezza e l'efficacia di Inhixa non sono state valutate in bambini o adolescenti.

### **Altri medicinali e Inhixa**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Warfarin – altri medicinali anticoagulanti usati per fluidificare il sangue
- Acido acetilsalicilico (noto anche come Aspirina o ASA), clopidogrel o altri medicinali usati per evitare la formazione di coaguli (vedere anche paragrafo 3, “Cambiamento dei medicinali anticoagulanti”)
- Destrano iniettabile - usato come sostituto del sangue
- Ibuprofene, diclofenac, ketorolac o altri medicinali noti come agenti antinfiammatori non steroidei usati per trattare il dolore e il gonfiore nell'artrite e in altre patologie
- Prednisolone, desametasone o altri medicinali usati per trattare l'asma, l'artrite reumatoide e altre patologie

- Medicinali che aumentano il livello di potassio nel sangue come sali di potassio, diuretici e alcuni medicinali per problemi al cuore.

### **Interventi chirurgici e anestetici**

Se deve sottoporsi a una puntura spinale o a un intervento chirurgico che prevede l'uso di anestetico per via epidurale o spinale, informi il medico che sta usando Inhixa. Vedere "Non usi Inhixa". Informi inoltre il medico in caso di eventuali problemi alla colonna vertebrale o se ha subito interventi alla colonna vertebrale.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è incinta, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza ed ha una valvola cardiaca meccanica, potrebbe essere a maggior rischio di sviluppare coaguli di sangue. Il medico discuterà questo punto con lei.

Se sta allattando con latte materno o prevede di allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Inhixa non altera la capacità di guidare e utilizzare macchinari.

### **Tracciabilità**

È importante tracciare il numero di lotto di Inhixa. Pertanto, ogni volta che prende una nuova confezione di Inhixa, annoti la data e il numero di lotto (che è riportato sul confezionamento dopo Lotto) e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.

### **Inhixa contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Inhixa**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Assunzione del medicinale**

- Inhixa viene normalmente somministrato dal medico o dall'infermiere, perché deve essere somministrato mediante un'iniezione.
- Quando viene dimesso, potrebbe dover continuare a usare Inhixa e somministrarlo in modo autonomo (vedere le istruzioni su come farlo di seguito).
- Inhixa viene solitamente somministrato mediante iniezione sottopelle (sottocutanea).
- Inhixa può essere somministrato mediante iniezione in una vena (endovenosa) dopo alcuni tipi di infarto o interventi chirurgici.
- Inhixa può essere aggiunto al tubo in uscita dal corpo (linea arteriosa) all'inizio della sessione di dialisi.

Non iniettare Inhixa in un muscolo.

### **Quanto medicinale le sarà somministrato**

- Il medico deciderà quanto Inhixa somministrarle. La dose dipende dal motivo per cui viene utilizzato.
- Se ha problemi renali potrebbe ricevere una quantità inferiore di Inhixa.

#### **1. Trattamento di coaguli presenti nel sangue**

- La dose abituale è 150 UI (1,5 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo al giorno o 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo due volte al giorno.

- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

## 2. Impedire la formazione di coaguli nel sangue nelle seguenti situazioni:

### ❖ *Interventi chirurgici o periodi di mobilità ridotta a causa di una malattia*

- La dose dipende da quanto probabile è lo sviluppo di un coagulo. Riceverà 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) di Inhixa al giorno.
- Se è previsto un intervento chirurgico, la prima iniezione viene solitamente somministrata 2 ore o 12 ore prima dell'operazione.
- In caso di mobilità ridotta a causa di una malattia vengono normalmente somministrate 4 000 UI (40 mg) di Inhixa al giorno.
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

### ❖ *Dopo un infarto*

Inhixa può essere utilizzato per due diversi tipi di infarto, chiamati STEMI (infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST) o non-STEMI (NSTEMI). La quantità di Inhixa somministrata dipende dall'età e dal tipo di infarto subito.

#### Infarto tipo NSTEMI:

- La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso ogni 12 ore.
- Il medico le chiederà normalmente di assumere anche acido acetilsalicilico (aspirina).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### Infarto tipo STEMI se lei ha meno di 75 anni di età:

- Una dose iniziale di 3 000 UI (30 mg) di Inhixa somministrata come iniezione in una vena.
- Allo stesso tempo riceverà Inhixa anche come iniezione sottopelle (iniezione sottocutanea). La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni 12 ore.
- Il medico le chiederà normalmente di assumere anche aspirina acido acetilsalicilico (aspirina).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### Infarto tipo STEMI se lei ha 75 anni di età o più:

- La dose abituale è 75 UI (0,75 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni 12 ore.
- La quantità massima di Inhixa somministrata per le prime due iniezioni è 7 500 UI (75 mg).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

Per i pazienti sottoposti a un'operazione chiamata intervento coronarico percutaneo (PCI):

A seconda di quando è stato somministrato Inhixa l'ultima volta, il medico potrebbe decidere di somministrare una dose aggiuntiva di Inhixa prima di un PCI. Il medicinale sarà iniettato in una vena.

## 3. Impedire la formazione di coaguli nei tubi della macchina di dialisi

- La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo.
- Inhixa è aggiunto al tubo in uscita dal corpo (linea arteriosa) all'inizio della sessione di dialisi. Questa quantità è solitamente sufficiente per una sessione di 4 ore. Tuttavia, il medico potrebbe somministrare un'ulteriore dose di 50-100 UI (0,5-1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo, se necessario.

### Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita senza dispositivo di protezione dell'ago

Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato istruito a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.

- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

### **Istruzioni su come iniettarsi Inhixa**

- 1) Lavi con sapone e acqua le mani e l'area in cui farà l'iniezione. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

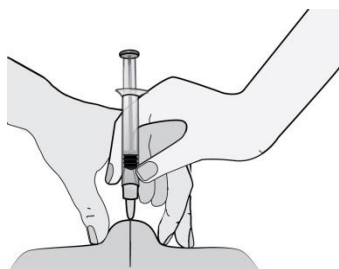


**Non** preme sullo stantuffo prima di effettuare. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.

Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.
- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto.



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

**10) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.**

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**

Come fare da solo un'iniezione di Inhixa con una siringa preriempita dotata di dispositivo di protezione dell'ago

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago. Se lei è in grado di somministrarsi da solo questo medicinale, il medico o l'infermiere le mostreranno come fare. Non tenti di fare l'iniezione da solo se non è stato istruito a farlo. Se non è sicuro su cosa fare, consulti il medico o l'infermiere immediatamente.

#### ***Prima di fare da solo l'iniezione con Inhixa***

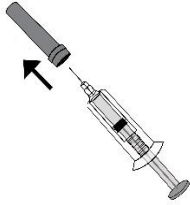
- Controlli la data di scadenza del medicinale. Non lo utilizzi se la data è trascorsa.
- Controlli che la siringa non sia danneggiata e che il liquido all'interno sia limpido. Se non è così, utilizzi un'altra siringa.
- Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione nel suo aspetto.
- Si assicuri di sapere quanto medicinale sta per iniettare.
- Controlli se la precedente iniezione ha causato arrossamento, variazione del colore della pelle, gonfiore, se trasuda o se è ancora dolorante. Se è così contatti il medico o l'infermiere.
- Decida dove iniettare il medicinale. Cambi la posizione di iniezione ogni volta dal lato destro a quello sinistro dell'addome (pancia). Questo medicinale deve essere iniettato appena sotto la pelle sull'addome, ma non troppo vicino all'ombelico o a qualsiasi tessuto cicatriziale (almeno a 5 cm di distanza da questi).
- La siringa preriempita è solo monouso.

#### ***Istruzioni su come iniettarsi Inhixa***

- 1) Lavi con sapone e acqua le mani e l'area in cui farà l'iniezione. Le asciughi.
- 2) Si sieda o si stenda in una posizione comoda in modo da essere rilassato. Si assicuri di vedere la zona in cui farà l'iniezione. L'ideale è su una sedia allungabile, una poltrona reclinabile, o appoggiati su un letto con cuscini.
- 3) Scelga una zona sul lato destro o sinistro dell'addome. Questa deve trovarsi almeno a 5 cm di distanza dall'ombelico e verso i fianchi.

**Ricordi:** Non effettui l'iniezione entro 5 cm dall'ombelico o attorno a cicatrici o ematomi esistenti. Cambi il posto in cui effettua l'iniezione dal lato sinistro e destro dell'addome, a seconda dell'area in cui ha effettuato l'iniezione l'ultima volta.

- 4) Rimuova il blister di plastica contenente la siringa preriempita dalla scatola. Apra il blister e rimuova la siringa preriempita.
- 5) Tolga con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa. Getti il cappuccio. La siringa è preriempita e pronta per l'uso.

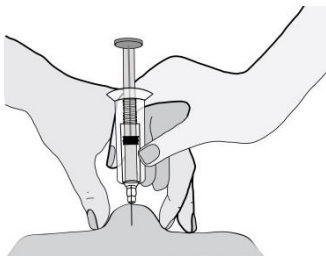


**Non** prema sullo stantuffo prima di effettuare l'iniezione. Una volta rimosso il cappuccio, eviti che l'ago tocchi qualcosa. Questo per assicurarsi che l'ago rimanga pulito (sterile).

- 6) Tenga la siringa nella mano con cui scrive (come una matita) e con l'altra mano pinzi delicatamente la zona pulita dell'addome tra indice e pollice per fare una piega nella pelle.

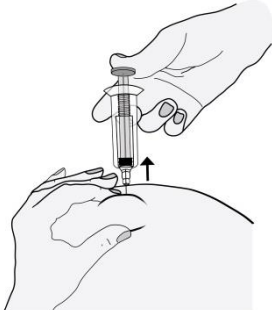
Si assicuri di **tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.**

- 7) Tenga la siringa in modo che l'ago sia diretto verso il basso (verticalmente a un angolo di 90°). Inserisca la lunghezza completa dell'ago nella piega di pelle.



- 8) Prema sullo stantuffo col pollice. In questo modo il medicinale sarà iniettato nel tessuto adiposo dell'addome. Si assicuri di tenere la pelle piegata per tutta la durata dell'iniezione.

- 9) Rimuova l'ago tirandolo fuori dritto. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!



**Per ridurre al minimo la possibile insorgenza di ematomi, non sfregi il punto in cui ha appena praticato l'iniezione.**

- 10) Prema fortemente lo stantuffo. La protezione dell'ago, a forma di un cilindro di plastica, si sposterà automaticamente sull'ago coprendolo interamente.

"CLICK"



- 11) Getti la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti. Chiuda saldamente il coperchio del contenitore e sistemi il contenitore fuori dalla portata dei bambini.

**Quando il contenitore è pieno, lo smaltisca secondo le istruzioni del medico o del farmacista. Non lo metta tra i rifiuti domestici.**



### **Cambiamento del trattamento anticoagulante**

- *Passaggio da Inhixa ad anticoagulanti chiamati antagonisti della vitamina K (es. warfarin)*  
Il medico le chiederà di fare un esame del sangue chiamato INR e le dirà quando interrompere la terapia con Inhixa in base ai risultati.
- *Passaggio da anticoagulanti chiamati antagonisti della vitamina K (es. warfarin) a Inhixa*  
Interrompa il trattamento con anticoagulanti della vitamina K. Il medico le chiederà di fare un esame del sangue chiamato INR e le dirà quando iniziare la terapia con Inhixa in base ai risultati.
- *Passaggio da Inhixa al trattamento con anticoagulanti orali diretti (es. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*  
Interrompa il trattamento con Inhixa. Inizi a prendere l'anticoagulante orale diretto 0-2 ore prima dell'orario in cui sarebbe stata effettuata l'iniezione successiva di Inhixa, poi continui come di norma.
- *Passaggio dal trattamento con anticoagulanti orali diretti a Inhixa*  
Interrompa il trattamento con l'anticoagulante orale diretto. Inizi il trattamento con Inhixa solo 12 ore dopo l'ultima dose dell'anticoagulante orale diretto.

### **Se usa più Inhixa di quanto deve**

Se pensa di aver usato troppo o troppo poco Inhixa informi immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista, anche se non presenta segni di un problema. Se un bambino si inietta o ingerisce accidentalmente Inhixa lo porti immediatamente al pronto soccorso.

### **Se dimentica di usare Inhixa**

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Non prenda una dose doppia lo stesso giorno per compensare la dose dimenticata. Tenere un diario aiuta a non saltare le dosi.

### **Se interrompe il trattamento con Inhixa**

Se ha qualsiasi altro dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

È importante che lei continui a fare le iniezioni di Inhixa fino a quando il medico decide di interromperle. Se le interrompe, potrebbe formarsi un coagulo di sangue, che potrebbe essere molto pericoloso.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene se non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali anticoagulanti (medicinali per ridurre la coagulazione del sangue), Inhixa può provocare sanguinamento, potenzialmente pericoloso per la vita. In alcuni casi il sanguinamento potrebbe non essere evidente.

Se manifesta eventi emorragici di qualsiasi tipo che non si interrompono da soli o se manifesta segni di sanguinamento eccessivo (debolezza eccessiva, stanchezza, pallore, capogiri, mal di testa o gonfiore inspiegato), consulti immediatamente il medico.

Il medico potrebbe decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di cambiare medicinale.

Interrompa l'uso di Inhixa e si rivolga immediatamente al medico o infermiere se sviluppa qualsiasi segno di una grave reazione allergica (come difficoltà di respirazione, gonfiore delle labbra, della bocca, della gola o degli occhi).

Interrompa l'uso di enoxaparina e consulti immediatamente un medico se nota uno dei seguenti sintomi:

- Un'eruzione cutanea rossa e squamosa diffusa con protuberanze sotto la pelle e vesciche accompagnate da febbre. I sintomi di solito compaiono all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Deve informare immediatamente il medico

- Se presenta segni di un blocco di un vaso sanguigno da parte di un coagulo, come:
  - crampi, rossore, calore o gonfiore di una delle gambe - sono sintomi di trombosi venosa profonda
  - respiro affannoso, dolore toracico, svenimento o tosse con presenza di sangue - sono sintomi di embolia polmonare
- Se presenta un'eruzione cutanea dolorosa con presenza di macchie di colore rosso scuro sotto la pelle che non scompaiono premendoci sopra.

Il medico potrebbe chiederle di fare un esame del sangue per controllare il numero di piastrine.

### **Elenco generale dei possibili effetti indesiderati**

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Sanguinamento.
- Aumento degli enzimi del fegato.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Formazione di lividi più facilmente del solito. Potrebbe essere dovuto ad un problema del sangue, con basso numero di piastrine.
- Macchie rosa sulla pelle. È più probabile che compaiano nell'area in cui è stato iniettato Inhixa.
- Eruzione cutanea (orticaria).
- Pelle arrossata che prude.
- Lividi o dolore nel sito di iniezione.
- Diminuzione del numero di alcune cellule del sangue (globuli rossi).
- Alto numero di piastrine nel sangue.
- Mal di testa.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Improvviso grave mal di testa. Potrebbe essere il segno di un sanguinamento nel cervello.
- Dolore e gonfiore allo stomaco. Potrebbe avere un sanguinamento nello stomaco.
- Ampie segni rossi di forma irregolare della pelle con o senza vesciche.
- Irritazione della pelle (irritazione locale).
- Ingiallimento della pelle o degli occhi e urina che diventa più scura. Questi potrebbero essere segni di un problema al fegato.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Grave reazione allergica. I segni di una reazione allergica possono includere: eruzione cutanea, problemi di deglutizione o di respirazione, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua.
- Aumento del potassio nel sangue. Più probabile nelle persone con problemi renali o con il diabete. Il medico potrà controllare i valori mediante un esame del sangue.
- Aumento del numero di globuli bianchi chiamati eosinofili nel sangue. Il medico potrà controllare i valori mediante un esame del sangue.
- Perdita di capelli.
- Osteoporosi (una condizione che rende le ossa più fragili) dopo un uso prolungato.
- Formicolio, intorpidimento e debolezza muscolare (in particolare nella parte inferiore del corpo) se sottoposto a una puntura spinale o a un anestetico per via spinale.
- Perdita di controllo della vescica o dell'intestino (pertanto non riesce a controllare quando andare in bagno).
- Massa dura o nodulo nel sito di iniezione.

### **Segnalazione di effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Inhixa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.  
Dopo la diluizione la soluzione deve essere usata entro 8 ore.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione visibile nell'aspetto della soluzione.

Le siringhe preriempite sono solo monouso. Eliminare tutto il medicinale non utilizzato.  
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Inhixa

- Il principio attivo è enoxaparina sodica.  
Ogni ml contiene 15 000 UI (150 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni siringa preriempita da 0,8 ml contiene 12 000 UI (120 mg) di enoxaparina sodica.  
Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 15 000 UI (150 mg) di enoxaparina sodica.
- L'altro componente è acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Inhixa e contenuto della confezione

Inhixa 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml è 0,8 ml di soluzione in:

- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo viola di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago.

Confezioni da:

- 2, 10 e 30 siringhe preriempite
- 10 e 30 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

Inhixa 15 000 UI (150 mg)/1ml è 1 ml di soluzione in:

- una siringa di vetro neutro di tipo I, chiaro e incolore, con ago fisso e copertura dell'ago chiusa con un tappo di gomma clorobutilica e uno stantuffo blu scuro di polipropilene. Inoltre, le siringhe possono essere dotate di un dispositivo di protezione dell'ago.

Confezioni da:

- 2, 10 e 30 siringhe preriempite
- 10 e 30 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam  
Olanda

**Produttore**

Health-Med spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka jawna  
Chełmska 30/34  
00-725 Varsavia  
Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31 (0)76 531 5388

**Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+420255790502

**Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+3618001930

**Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4578774377

**Malta**

Mint Health Ltd.  
+356 2755 9990

**Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

**Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**France**

Viatrix Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 1776255

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+44 28 9279 2030

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il Gennaio 2022.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

**Inhixa 30 000 UI (300mg)/3ml soluzione iniettabile in contenitore multidose**  
**Inhixa 50 000 UI (500 mg)/5ml soluzione iniettabile in contenitore multidose**  
**Inhixa 100 000 UI (1000 mg)/10ml soluzione iniettabile in contenitore multidose**

enoxaparina sodica

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Inhixa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Inhixa
3. Come usare Inhixa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Inhixa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### 1. Cos'è Inhixa e a cosa serve

Inhixa contiene una sostanza attiva chiamata enoxaparina sodica, che è un'eparina a basso peso molecolare (EBPM).

Inhixa agisce in due modi:

- 1) Impedisce l'accrescimento di coaguli di sangue già esistenti. Questo aiuta l'organismo a frammentarli e a evitare che provochino danni.
- 2) Impedisce la formazione di coaguli nel sangue.

Inhixa può essere utilizzato per:

- Trattare coaguli presenti nel sangue
- Impedire la formazione di coaguli nel sangue nelle seguenti situazioni:
  - prima e dopo un intervento chirurgico
  - in caso di una malattia acuta che prevede un periodo di mobilità ridotta
  - per prevenire la formazione di ulteriori coaguli se ha avuto un coagulo di sangue a causa del cancro
  - in presenza di angina instabile (un disturbo nel quale non arriva abbastanza sangue al cuore)
  - dopo un infarto
- Impedire la formazione di coaguli di sangue nei tubi della macchina di dialisi (usata da chi ha gravi problemi renali).

### 2. Cosa deve sapere prima di usare Inhixa

#### Non usi Inhixa

- se è allergico a enoxaparina sodica o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). I segni di una reazione allergica includono: eruzione

cutanea, problemi di deglutizione o di respirazione, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua

- se è allergico all'eparina o ad altre eparine a basso peso molecolare come per esempio nadroparina, tinzaparina o dalteparina
- se ha avuto una reazione all'eparina che ha causato una grave riduzione del numero di cellule che servono alla coagulazione (piastrine) (questa reazione è chiamata trombocitopenia indotta da eparina) negli ultimi 100 giorni o se ha anticorpi contro enoxaparina nel sangue
- se sta sanguinando abbondantemente o se presenta una malattia ad alto rischio di sanguinamento (come un'ulcera allo stomaco, recente intervento chirurgico al cervello o agli occhi), compreso recente ictus emorragico
- se sta usando Inhixa per trattare coaguli di sangue nell'organismo e verrà sottoposto ad anestesia spinale o epidurale o una puntura lombare entro 24 ore
- se il paziente è un neonato prematuro o un neonato di massimo 1 mese a causa del rischio di tossicità grave, comprese eventuali anomalie della respirazione ("gasping syndrome").

### **Avvertenze e precauzioni**

Inhixa **non deve essere utilizzato in modo intercambiabile** con altri medicinali appartenenti al gruppo delle eparine a basso peso molecolare. Tali medicinali non sono, infatti, identici tra loro e non possiedono la stessa attività o le stesse istruzioni per l'uso.

Consulti il medico o il farmacista prima di usare Inhixa se:

- ha mai avuto una reazione all'eparina che ha provocato una riduzione importante del numero di piastrine
- deve essere sottoposto ad anestesia spinale o epidurale o puntura lombare (vedere "Interventi chirurgici e anestetici"): rispettare l'intervallo tra l'uso di Inhixa e questa procedura
- le è stata impiantata una valvola cardiaca
- soffre di endocardite (un'infezione del rivestimento interno del cuore)
- soffre di ulcera allo stomaco
- ha avuto un ictus di recente
- ha la pressione sanguigna alta
- ha il diabete o problemi nei vasi sanguigni dell'occhio provocati dal diabete (la cosiddetta retinopatia diabetica)
- ha subito recentemente un intervento chirurgico agli occhi o al cervello
- è anziano (più di 65 anni di età), specialmente se ha più di 75 anni
- ha problemi renali
- ha problemi di fegato
- è sottopeso o sovrappeso
- ha alti livelli di potassio nel sangue (i valori si possono controllare con un esame del sangue)
- sta attualmente usando medicinali che possono influire sul sanguinamento (vedere il paragrafo di seguito "Altri medicinali e Inhixa").

È possibile che debba fare un **esame del sangue** prima di iniziare a usare questo medicinale e regolarmente durante il suo uso, per controllare il livello delle cellule che servono alla coagulazione del sangue (piastrine) e il livello di potassio nel sangue.

### **Bambini e adolescenti**

La sicurezza e l'efficacia di Inhixanon sono state valutate in bambini o adolescenti.

### **Altri medicinali e Inhixa**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Warfarin – altri medicinali anticoagulanti usati per fluidificare il sangue
- Acido acetilsalicilico (noto anche come aspirina o ASA), clopidogrel o altri medicinali usati per evitare la formazione di coaguli (vedere anche paragrafo 3, "Cambiamento dei medicinali anticoagulanti")
- Destrano iniettabile - usato come sostituto del sangue

- Ibuprofene, diclofenac, ketorolac o altri medicinali noti come agenti antinfiammatori non steroidei usati per trattare il dolore e il gonfiore nell'artrite e in altre patologie
- Prednisolone, desametasone o altri medicinali usati per trattare l'asma, l'artrite reumatoide e altre patologie
- Medicinali che aumentano il livello di potassio nel sangue come sali di potassio, diuretici e alcuni medicinali per problemi al cuore.

### **Interventi chirurgici e anestetici**

Se deve sottoporsi a una puntura spinale o a un intervento chirurgico che prevede l'uso di anestetico per via epidurale o spinale, informi il medico che sta usando Inhixa. Vedere "Non usi Inhixa". Informi inoltre il medico in caso di eventuali problemi alla colonna vertebrale o se ha subito interventi alla colonna vertebrale.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Se è in gravidanza ed ha una valvola cardiaca meccanica, potrebbe essere a maggior rischio di sviluppare coaguli di sangue. Il medico discuterà questo punto con lei.

Se sta allattando con latte materno o prevede di allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Inhixa non altera la capacità di guidare e utilizzare macchinari.

### **Tracciabilità**

È importante tracciare il numero di lotto di Inhixa. Pertanto, ogni volta che prende una nuova confezione di Inhixa, annoti la data e il numero di lotto (che è riportato sul confezionamento dopo Lotto) e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.

### **Inhixa contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, entro il range posologico raccomandato, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **Inhixa contiene alcool benzilico**

Inhixa contiene alcool benzilico (45 mg / 3 ml; 75 mg/5 ml; 150 mg/10 ml). L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

L'alcool benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati, tra cui problemi respiratori (noti anche come "gasping syndrome") nei bambini piccoli.

Non lo somministri al neonato (fino a 4 settimane di età), a meno che non le sia stato consigliato dal suo medico. Non usare per più di una settimana nei bambini piccoli (di età inferiore a 3 anni), a meno che non le sia stato consigliato dal medico o dal farmacista.

Chiedi consiglio al suo medico o al farmacista se ha una malattia al fegato o ai reni, o se è incinta o sta allattando. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e possono causare effetti indesiderati (noti come "acidosi metabolica").

## **3. Come usare Inhixa**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Assunzione del medicinale**



- Inhixa viene normalmente somministrato dal medico o dall'infermiere, perché deve essere somministrato mediante un'iniezione.
- Quando viene dimesso, potrebbe dover continuare a usare Inhixa e somministrarlo in modo autonomo.
- Inhixa viene solitamente somministrato mediante iniezione sottopelle (sottocutanea).
- Inhixa può essere somministrato mediante iniezione in una vena (endovenosa) dopo alcuni tipi di infarto o interventi chirurgici.
- Inhixa può essere aggiunto al tubo in uscita dal corpo (linea arteriosa) all'inizio della sessione di dialisi.

Non iniettare Inhixa in un muscolo.

### **Quanto medicinale le sarà somministrato**

- Il medico deciderà quanto Inhixa somministrarle. La dose dipende dal motivo per cui viene utilizzato.
- Se ha problemi renali potrebbe ricevere una quantità inferiore di Inhixa.

#### 1. Trattamento di coaguli presenti nel sangue

- La dose abituale è 150 UI (1,5 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo al giorno o 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo due volte al giorno.
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### 2. Impedire la formazione di coaguli nel sangue nelle seguenti situazioni:

##### ❖ *Interventi chirurgici o periodi di mobilità ridotta a causa di una malattia*

- La dose dipende da quanto probabile è lo sviluppo di un coagulo. Riceverà 2 000 UI (20 mg) o 4 000 UI (40 mg) di Inhixa al giorno.
- Se è previsto un intervento chirurgico, la prima iniezione viene solitamente somministrata 2 ore o 12 ore prima dell'operazione.
- In caso di mobilità ridotta a causa di una malattia vengono normalmente somministrate 4 000 UI (40 mg) di Inhixa al giorno.
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

##### ❖ *Dopo un infarto*

Inhixa può essere utilizzato per due diversi tipi di infarto, chiamati STEMI (infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST) o non-STEMI (NSTEMI). La quantità di Inhixa somministrata dipende dall'età e dal tipo di infarto subito.

#### Infarto tipo NSTEMI:

- La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso ogni 12 ore.
- Il medico le chiederà normalmente di assumere anche acido acetilsalicilico (aspirina).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### Infarto tipo STEMI se lei ha meno di 75 anni di età:

- Una dose iniziale di 3 000 UI (30 mg) di Inhixa somministrata come iniezione in una vena.
- Allo stesso tempo riceverà Inhixa anche come iniezione sottopelle (iniezione sottocutanea). La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni 12 ore.
- Il medico le chiederà normalmente di assumere anche acido acetilsalicilico (aspirina).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

#### Infarto tipo STEMI se lei ha 75 anni di età o più:

- La dose abituale è 75 UI (0,75 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni 12 ore.
- La quantità massima di Inhixa somministrata per le prime due iniezioni è 7 500 UI (75 mg).
- Il medico deciderà per quanto tempo dovrà ricevere Inhixa.

Per i pazienti sottoposti a un'operazione chiamata intervento coronarico percutaneo (PCI):

A seconda di quando è stato somministrato Inhixa l'ultima volta, il medico potrebbe decidere di somministrare una dose aggiuntiva di Inhixa prima di un PCI. Il medicinale sarà iniettato in una vena.

3. Impedire la formazione di coaguli nei tubi della macchina di dialisi

- La dose abituale è 100 UI (1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo.
- Inhixa è aggiunto al tubo in uscita dal corpo (linea arteriosa) all'inizio della sessione di dialisi. Questa quantità è solitamente sufficiente per una sessione di 4 ore. Tuttavia, il medico potrebbe somministrare un'ulteriore dose di 50-100 UI (0,5-1 mg) per ogni chilogrammo di peso corporeo, se necessario.

#### **Cambiamento del trattamento anticoagulante**

*Passaggio da Inhixa ad anticoagulanti chiamati antagonisti della vitamina K (es. warfarin)*

Il medico le chiederà di fare un esame del sangue chiamato INR e le dirà quando interrompere la terapia con Inhixa in base ai risultati.

*Passaggio da anticoagulanti chiamati antagonisti della vitamina K (es. warfarin) a Inhixa*

Interrompa il trattamento con anticoagulanti della vitamina K. Il medico le chiederà di fare un esame del sangue chiamato INR e le dirà quando iniziare la terapia con Inhixa in base ai risultati.

*Passaggio da Inhixa al trattamento con anticoagulanti orali diretti (es. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)*

Interrompa il trattamento con Inhixa. Inizi a prendere l'anticoagulante orale diretto 0-2 ore prima dell'orario in cui sarebbe stata effettuata l'iniezione successiva di Inhixa, poi continui come di norma.

*Passaggio dal trattamento con anticoagulanti orali diretti a Inhixa*

Interrompa il trattamento con l'anticoagulante orale diretto. Inizi il trattamento con Inhixa solo 12 ore dopo l'ultima dose dell'anticoagulante orale diretto.

#### **Se usa più Inhixa di quanto deve**

Se pensa di aver usato troppo o troppo poco Inhixa informi immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista, anche se non presenta segni di un problema. Se un bambino si inietta o ingerisce accidentalmente Inhixalo porti immediatamente al pronto soccorso.

#### **Se dimentica di usare Inhixa**

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Non prenda una dose doppia lo stesso giorno per compensare la dose dimenticata. Tenere un diario aiuta a non saltare le dosi.

#### **Se interrompe il trattamento con Inhixa**

Se ha qualsiasi altro dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

È importante che continui a fare le iniezioni di Inhixa fino a quando il medico decide di interromperle.

Se le interrompe, potrebbe formarsi un coagulo di sangue, che potrebbe essere molto pericoloso.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Come altri medicinali anticoagulanti (medicinali per ridurre la coagulazione del sangue), Inhixa può provocare sanguinamento, potenzialmente pericoloso per la vita. In alcuni casi il sanguinamento potrebbe non essere evidente.

Se manifesta eventi emorragici di qualsiasi tipo che non si interrompono da soli o se manifesta segni di sanguinamento eccessivo (debolezza eccessiva, stanchezza, pallore, capogiri, mal di testa o gonfiore inspiegato), consulti immediatamente il medico.

Il medico potrebbe decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di cambiare medicinale.

Interrompa l'uso di Inhixa e si rivolga immediatamente al medico o infermiere se sviluppa qualsiasi segno di una grave reazione allergica (come difficoltà di respirazione, gonfiore delle labbra, della bocca, della gola o degli occhi).

Interrompa l'uso di enoxaparina e consulti immediatamente un medico se nota uno dei seguenti sintomi:

- Un'eruzione cutanea rossa e squamosa diffusa con protuberanze sotto la pelle e vesciche accompagnate da febbre. I sintomi di solito compaiono all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata).

Deve informare immediatamente il medico

- se presenta segni di un blocco di un vaso sanguigno da parte di un coagulo, come:
  - crampi, rossore, calore o gonfiore di una delle gambe - sono sintomi di trombosi venosa profonda
  - respiro affannoso, dolore toracico, svenimento o tosse con presenza di sangue - sono sintomi di embolia polmonare
- Se presenta un'eruzione cutanea dolorosa con presenza di macchie di colore rosso scuro sotto la pelle che non scompaiono premendoci sopra.

Il medico potrebbe chiederle di fare un esame del sangue per controllare il numero di piastrine.

### **Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:**

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Sanguinamento.
- Aumento degli enzimi del fegato.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Formazione di lividi più facilmente del solito. Potrebbe essere dovuto ad un problema del sangue, con basso numero di piastrine.
- Macchie rosa sulla pelle. È più probabile che compaiano nell'area in cui è stato iniettato Inhixa.
- Eruzione cutanea (orticaria).
- Pelle arrossata che prude.
- Lividi o dolore nel sito di iniezione.
- Diminuzione del numero di alcune cellule del sangue (globuli rossi).
- Alto numero di piastrine nel sangue.
- Mal di testa.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Improvviso grave mal di testa. Potrebbe essere il segno di un sanguinamento nel cervello.
- Dolore e gonfiore allo stomaco. Potrebbe avere un sanguinamento nello stomaco.
- Ampi segni rossi di forma irregolare della pelle con o senza vesciche.
- Irritazione della pelle (irritazione locale).
- Ingiallimento della pelle o degli occhi e urina che diventa più scura. Questi potrebbero essere segni di un problema al fegato.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Grave reazione allergica. I segni di una reazione allergica possono includere: eruzione cutanea, problemi di deglutizione o di respirazione, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua.
- Aumento del potassio nel sangue. Più probabile nelle persone con problemi renali o con il diabete. Il medico potrà controllare i valori mediante un esame del sangue.
- Aumento del numero di globuli bianchi chiamati eosinofili nel sangue. Il medico potrà controllare i valori mediante un esame del sangue.
- Perdita di capelli.
- Osteoporosi (una condizione che rende le ossa più fragili) dopo un uso prolungato.
- Formicolio, intorpidimento e debolezza muscolare (in particolare nella parte inferiore del corpo) se sottoposto a una puntura spinale o a un anestetico per via spinale.

- Perdita di controllo della vescica o dell'intestino (pertanto non riesce a controllare quando andare in bagno).
- Massa dura o nodulo nel sito di iniezione.

### **Segnalazione di effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Inhixa**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

### Dopo la prima apertura:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni al di sotto dei 25° C. Altri tempi e condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

### Dopo la diluizione con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per infusione o soluzione iniettabile di glucosio al 5%:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere immediatamente utilizzato. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi variazione visibile nell'aspetto della soluzione.

Eliminare tutto il medicinale non utilizzato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Inhixa**

- Il principio attivo è enoxaparina sodica.  
Ogni ml contiene 10 000 UI (100mg) di enoxaparina sodica.  
Un flaconcino (3,0 ml) contiene 30 000 UI (300 mg) di enoxaparina sodica.  
Un flaconcino (5,0 ml) contiene 50 000 UI (500 mg) di enoxaparina sodica.  
Un flaconcino (10,0 ml) contiene 100 000 UI (1 000 mg) di enoxaparina sodica.
- Gli altri componenti sono alcool benzilico (vedere paragrafo 2) e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Inhixa e contenuto della confezione**

3 ml di soluzione in:

- flaconcino di vetro di tipo I, chiaro e incolore, sigillato con un tappo di gomma e tappo bianco di alluminio-plastica in scatola di cartone.

Confezioni da:

- 1 flaconcino

5 ml di soluzione in:

- flaconcino di vetro di tipo I, chiaro e incolore, sigillato con un tappo di gomma e tappo bianco di alluminio-plastica in scatola di cartone.

Confezioni da:

- 5 flaconcini

10 ml di soluzione in:

- flaconcino di vetro di tipo I, chiaro e incolore, sigillato con un tappo di gomma e tappo bianco di alluminio-plastica in scatola di cartone.

Confezioni da:

- 1 flaconcino,

- 5 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

Strawinskylaan 1143, Toren C-11

1077XX Amsterdam

Olanda

**Produttore**

Health-Med spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka jawna

Chełmska 30/34

00-725 Varsavia

Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+31 (0)76 531 5388

**Lietuva**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+37125892152

**България**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+49 (0)30 220 13 6906

**Luxembourg/Luxemburg**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+49 (0)30 220 13 6906

**Česká republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+420255790502

**Magyarország**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+3618001930

**Danmark**

Techdow Pharma Netherlands B.V.

+4578774377

**Malta**

Mint Health Ltd.

+356 2755 9990

**Deutschland**

Mitvertrieb: Techdow Pharma Germany GmbH  
Potsdamer Platz 1, 10785 Berlin  
+49 (0)30 98 321 31 00

**Eesti**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Ελλάδα**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**España**

TECHDOW PHARMA SPAIN, S.L.  
Tel: +34 91 123 21 16

**France**

Viatrix Santé  
+33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+385 17776255

**Ireland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Ísland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Italia**

Techdow Pharma Italy S.R.L.  
Tel: +39 0256569157

**Κύπρος**

MA Pharmaceuticals Trading Ltd  
+357 25 587112

**Latvija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+37125892152

**Nederland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+31208081112

**Norge**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+4721569855

**Österreich**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+43720230772

**Polska**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Portugal**

Laboratórios Atral, S.A.  
+351308801067

**România**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenija**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+49 (0)30 220 13 6906

**Slovenská republika**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+421233331071

**Suomi/Finland**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+358942733040

**Sverige**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+46184445720

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Techdow Pharma Netherlands B.V.  
+44 28 9279 2030

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il Gennaio 2022.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.