

Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza



Dipartimento Farmaceutico
Ospedale Territorio

Guida all'uso razionale delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux (FPX): indicazioni, posologie e concedibilità



**UOC Servizio Farmaceutico Territoriale
Cosenza/Savuto Valle Crati Ionio nord/sud
Dott.ssa Marilù Vulnera**

**UOC Servizio Farmaceutico Territoriale
Tirreno Pollino/Esaro
Dott.ssa Luciana Florio**

Ricerca, elaborazione e stesura:

Dott.ssa Brunella Piro
Dott.ssa Paola Franco De Gregorio
Dott.ssa Maria Rosaria Lista
Dott.ssa Angelica Profiti
Dott. Stefano Perrotta

A questo lavoro hanno collaborato:

Dott.ssa Stefania Canonaco
Dott.ssa Annalisa Rosselli
Dott.ssa Ilaria Altimari
Dott.ssa Manuela Cuconato
Dott.ssa Claudia Carbone

Redazione Dicembre 2015

***“La scienza non si fonda sul buon senso bensì su un senso non comune.
Si basa sul cogliere ciò che non ovvio non è”.***

Konrad Steffen

*Ai miei colleghi insostituibili,
ai miei giovani professionisti così sensibili all'impegno professionale,
ai medici cui questa guida è dedicata*

Assicurare salute: questo è l'impegno etico, politico che ci fa confluire in un progetto unitario.

Progetto che richiede un percorso che individua e focalizza alcune proprietà in base alle quali operare delle scelte. Scelte di valori che, inevitabilmente, rappresentano condizione imprescindibile in un percorso efficace.

Prima di ogni altra cosa, sento di poter dire che l'espressione più significativa ed inviolabile per la dignità umana è il "**diritto alla salute**" ponendo la centralità della persona e considerando tutte le condizioni che caratterizzano le fasi della vita stessa che sia fisiologica, organica, psichica, socio-ambientale.

Da qui emerge prorompentemente il ruolo degli operatori sanitari nella relazione con il paziente, nelle decisioni mediche, nella valenza sociale degli atti, nelle conseguenze non ultime di tipo economico che tengano in considerazione e al centro la persona nella sua individualità psichica e fisica e nelle sue relazioni con i sanitari.

Emerge l'esigenza della responsabilità individuale degli operatori sanitari di porre attività appropriate, efficaci ed efficienti volte a perseguire la necessaria integrazione tra la dimensione determinata dal diritto, dall'economia, dall'organizzazione, dalla dimensione stessa dei valori umani.

Credo che emerga senza riserve alcune la necessità di non trascurare neanche per un attimo il buon senso, l'esperienza, la disponibilità fisica ed intellettuale, come strumenti indispensabili per un più significativo percorso di qualità dell'assistenza sanitaria.

Marilù Vulnera

Indice degli argomenti

1.	Presentazione e obiettivi	Pag. 6
2.	Sintesi delle indicazioni autorizzate	Pag. 8
3.	Sintesi delle eparine prescrivibili in profilassi della TVP	Pag. 9
4.	Sintesi delle posologie concedibili in profilassi	Pag. 10
5.	Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP)	Pag. 12
6.	Prevenzione della coagulazione in emodialisi	Pag. 14
7.	Indicazioni cardiologiche	Pag. 15
8.	Gravidanza e allattamento	Pag. 17
9.	Oncologia	Pag. 19
10.	Pediatria	Pag. 21
11.	Le eparine in PHT– Distribuzione per conto	Pag. 22
12.	Terapia ponte (Bridging Therapy)	Pag. 23
13.	D.P.G.R. n.43 del 28/03/2013 e relativa tabella integrativa	Pag. 25
14.	Bibliografia	Pag. 28
15.	Webgrafia	Pag. 28
16.	Linee guida per la prevenzione del TEV	Pag. 29
17.	Disposizioni nazionali e regionali	Pag. 29

1. PRESENTAZIONE ED OBIETTIVI

Le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) rappresentano la terapia di scelta nel trattamento e nella profilassi del Tromboembolismo venoso (TEV) che è caratterizzato da due manifestazioni cliniche: l'embolia polmonare (EP) e la trombosi venosa profonda (TVP) strettamente correlate tra loro essendo, nella maggior parte dei casi, la prima conseguenza della seconda e, pertanto, inquadrabili in un unico continuum fisiopatologico.

Il tromboembolismo venoso rappresenta la prima causa di morbosità e mortalità prevenibile fra i pazienti ospedalizzati ed un problema rilevante in molti pazienti dopo dimissione ospedaliera. L'incidenza annuale nella popolazione generale è circa 1 su 1000 abitanti, e aumenta con l'età.

Negli ultimi anni le EBPM hanno, di fatto, sostituito l'eparina non frazionata (ENF) grazie alla loro maggiore maneggevolezza e praticità d'uso, infatti, i pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare presentano una minore incidenza di eventi (piastrinopenia eparina indotta, effetti osteopenizzanti ed epatotossici) che possono determinare gravi complicazioni tromboemboliche rispetto ai pazienti trattati con eparine standard.

Inoltre, le EBPM consentono di poter utilizzare dosi fisse da somministrare una o due volte al giorno per via sottocutanea favorendo così la terapia domiciliare e di non dover monitorare la loro concentrazione plasmatica, essendo la loro farmacocinetica prevedibile. Eccezioni a riguardo sono rappresentate dalle donne gravide e dai pazienti con insufficienza renale in quanto le EBPM sono escrete principalmente dal rene.

L'efficacia e la sicurezza di tali farmaci hanno portato ad un utilizzo sempre più crescente nella pratica clinica ma al tempo stesso è emersa l'esigenza di conoscere e di rispettare sempre più le indicazioni, la scelta più appropriata delle molecole, la dose e gli schemi terapeutici da adottare come stabilite nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei singoli prodotti farmaceutici disponibili.

Il Fondaparinux, l'unica eparina di sintesi, è stato approvato per la prevenzione di fenomeni tromboembolici in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica e nel trattamento della trombosi venosa e della embolia polmonare.

Il presente documento è stato concepito con l'intento di migliorare la qualità dell'assistenza farmaceutica fornendo raccomandazioni e/o orientamenti raccolti dai più autorevoli enti regolatori e di ricerca nazionale e dalla letteratura scientifica più aggiornata.

L'obiettivo è di razionalizzare l'uso delle EBPM sia in ambito ospedaliero sia territoriale, in modo da uniformare il più possibile gli approcci terapeutici e le modalità prescrittive ai principi della appropriatezza e della razionalità d'uso.

Si raccomanda comunque di consultare le schede tecniche dei singoli farmaci riguardo le indicazioni, i dosaggi e le controindicazioni. Si ricorda inoltre che non è possibile ricorrere a terapie farmacologiche a carico del SSN, al di fuori delle condizioni e delle limitazioni previste dall'AIFA con l'autorizzazione all'immissione in commercio (riportate in Scheda Tecnica).

Infine, è doveroso rammentare il principio dell'appropriatezza prescrittiva secondo la definizione data dal Ministero della Salute che definisce, in sintesi, che **l'appropriatezza in sanità è dare, fare o somministrare al paziente giusto, il farmaco giusto al momento giusto, al miglior costo riferendosi sempre al miglior rapporto beneficio/rischio. A parità di indicazioni, pertanto, la prescrizione dovrà tener conto del prezzo più basso.**

2. SINTESI DELLE INDICAZIONI AUTORIZZATE

PRINCIPI ATTIVI E NOMI COMMERCIALI	TRATTAMENTO DELLA TVP	SINDROMI CORONARICHE ACUTE	PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI	PROFILASSI DELLA TVP
BEMIPARINA Ivor®	SI		SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica
DALTEPARINA Fragmin®	SI	Malattia coronaria instabile quale l'angina instabile e IMA non Q in associazione con ASA	SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica
ENOXAPARINA Clexane®	SI con o senza Embolia Polmonare	Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q in associazione con ASA.	SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica e in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP
ENOXAPARINA Clexane T®	SI con o senza Embolia Polmonare	1. Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q in associazione con ASA. 2. Trattamento dell'IMA con sovraslivellamento del segmento ST, inclusi pazienti in terapia medica o da sottoporre a successivo intervento coronario percutaneo		
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	SI	Trattamento dell'angina instabile e dell'IMA non Q	SI	Indicata in chirurgia generale ed ortopedica
NADROPARINA Fraxodi®, Seledie®	SI			
PARNAPARINA Fluxum®	SI			Indicata in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP
REVIPARINA Clivarina®	SI con o senza Embolia Polmonare	Prevenzione degli eventi acuti in angio-plastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)		Indicata in chirurgia generale ed ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP
FONDAPARINUX Arixtra®	1. TVP ed Embolia Polmonare acuta eccetto che nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare. 2. Trattamento della trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante (Determina AIFA del 1/08/13)	1. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sovraslivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato. 2. Trattamento dell'IMA associato a sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.		1. Chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. 2. Chirurgia addominale ad alto rischio di complicanze tromboemboliche (quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali) 3. In pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

AVVERTENZE: SI RIMANDA ALLA CONSULTAZIONE DELLE SCHEDE TECNICHE AUTORIZZATE O ALLE SCHEDE SEGUENTI PER L'INDIVIDUAZIONE DEI DOSAGGI PRESCRIVIBILI E CONCEDIBILI PER CIASCUNA INDICAZIONE.

3.SINTESI DELLE EPARINE PRESCRIBIBILI IN PROFILASSI DELLA TVP

PRINCIPI ATTIVI E NOME COMMERCIALI	DOSAGGI PRESCRIBIBILI	IN CHIRURGIA GENERALE	IN CHIRURGIA ORTOPEDICA	NON CHIRURGICA
BEMIPARINA Ivor®	2.500 UI 0,2 ml	√		
	3.500 UI 0,2 ml		√	
DALTEPARINA Fragmin®	2.500 UI 0,2 ml	√		
	5.000 UI 0,2 ml	√	√	
ENOXAPARINA Clexane®	2000 UI 0,2 ml	√	√	
	4.000 UI 0,4 ml	√ Indicata in pazienti ad alto rischio trombo-embolico	√	√ Indicata in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	2.850 UI 0,3 ml	√	√ *	
	3.800 UI 0,4 ml		√ *	
	5.700 UI 0,6 ml		√ *	
PARNAPARINA Fluxum®	3.200 UI 0,3 ML	√		
	4.250 UI 0,4 ML		√	√ Indicata in pazienti a rischio maggiore di TVP
REVIPARINA Clivarina®	1.750 UI 0,25 ml	√		
	4.200 UI 0,6 ml		√	√ Indicata in pazienti a rischio maggiore di TVP
FONDAPARINUX Arixtra®	1,5 mg	Prevenzione del TEV - SOLO nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min)		
	2,5 mg	Chirurgia addominale ad alto rischio di complicanze tromboemboliche (quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali).	Chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.	In pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.

* il dosaggio è definito sulla base del peso corporeo del paziente.

4. SINTESI DELLE POSOLOGIE CONCEDIBILI IN PROFILASSI

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

PRINCIPI ATTIVI E NOME COMMERCIALI	DOSAGGI PRESCRIVIBILI	POSOLOGIA E DURATA																								
ENOXAPARINA Clexane®	2000 UI 0,2 ml 4000 UI 0,4 ml	<p>Nei pazienti a rischio tromboembolico moderato, una prevenzione efficace della malattia tromboembolica si ottiene mediante iniezione di 2.000 U.I. aXa (0,2 ml)/die.</p> <p>In chirurgia generale la prima iniezione deve essere effettuata circa 2 ore prima dell'intervento. Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico ed in particolare in preparazione ad interventi di chirurgia ortopedica si consiglia la somministrazione di una dose di enoxaparina pari a 4.000 U.I. aXa (0,4 ml)/die in un'unica somministrazione giornaliera.</p> <p>In chirurgia ortopedica la prima iniezione verrà praticata 12 ore prima dell'intervento. La durata del trattamento coinciderà con quella della persistenza del rischio tromboembolico, ed in generale fino alla deambulazione del paziente (in media da 7 a 10 giorni dopo l'intervento).</p> <p>Nelle normali condizioni d'impiego l'enoxaparina non modifica i parametri della coagulazione. La sorveglianza del trattamento basata su tali test è pertanto inutile.</p> <p>In pazienti non chirurgici costretti a letto e a rischio di TVP, la dose raccomandata di enoxaparina sodica è di 40 mg (4.000 UI) una volta al giorno per iniezione sottocutanea. Il trattamento con enoxaparina sodica è prescritto per un minimo di 6 giorni e continuato fino al ritorno alla completa deambulazione, per un massimo di 14 giorni. Può essere appropriato un trattamento di più lunga durata: la somministrazione di enoxaparina dovrebbe continuare fino a quando esiste un rischio tromboembolico e fino alla deambulazione del paziente.</p>																								
NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®	2.850 UI 0,3 ml 3.800 UI 0,4 ml 5.700 UI 0,6 ml	<p style="text-align: center;">In chirurgia generale:</p> <p>Un'iniezione per via sottocutanea di 0,3 ml (2.850 U.I. antiXa) 2-4 ore prima dell'intervento. Successivamente, ogni 24 ore per almeno 7 giorni; in tutti i casi si deve continuare la profilassi per tutto il periodo a rischio e almeno fino alla ripresa della deambulazione del paziente.</p> <p style="text-align: center;">In chirurgia ortopedica:</p> <p>La posologia, che consiste in un'unica iniezione sottocutanea quotidiana, deve essere adattata in funzione del peso del paziente:</p> <table border="1" data-bbox="639 1330 1434 1659"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Peso corporeo</th> <th colspan="2">12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso</th> <th colspan="2">Dal 4° giorno postoperatorio in avanti</th> </tr> <tr> <th>Volume da iniettare</th> <th>UI antiXa</th> <th>Volume da iniettare</th> <th>UI antiXa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50 kg</td> <td>0,2 ml</td> <td>1900</td> <td>0,3 ml</td> <td>2850</td> </tr> <tr> <td>50 - 69 kg</td> <td>0,3 ml</td> <td>2850</td> <td>0,4 ml</td> <td>3800</td> </tr> <tr> <td>≥70 kg</td> <td>0,4 ml</td> <td>3800</td> <td>0,6 ml</td> <td>5700</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">0,1 ml di nadroparina contengono 950 U.I. antiXa.</p> <p>Un'iniezione preoperatoria di 3800 U.I. antiXa/kg 12 ore prima dell'intervento, una postoperatoria 12 ore dopo la fine dell'intervento, quindi un'iniezione quotidiana fino al 3° giorno postoperatorio incluso; 5700 U.I. antiXa/kg/die a partire dal 4° giorno postoperatorio. La durata del trattamento è di almeno 10 giorni; in tutti i casi si deve continuare la profilassi per tutto il periodo a rischio e almeno fino alla ripresa della deambulazione del paziente.</p>	Peso corporeo	12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso		Dal 4° giorno postoperatorio in avanti		Volume da iniettare	UI antiXa	Volume da iniettare	UI antiXa	< 50 kg	0,2 ml	1900	0,3 ml	2850	50 - 69 kg	0,3 ml	2850	0,4 ml	3800	≥70 kg	0,4 ml	3800	0,6 ml	5700
Peso corporeo	12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso			Dal 4° giorno postoperatorio in avanti																						
	Volume da iniettare	UI antiXa	Volume da iniettare	UI antiXa																						
< 50 kg	0,2 ml	1900	0,3 ml	2850																						
50 - 69 kg	0,3 ml	2850	0,4 ml	3800																						
≥70 kg	0,4 ml	3800	0,6 ml	5700																						

5. TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)

SINTESI DEI DOSAGGI PRESCRIVIBILI E LE RELATIVE POSOLOGIE CONCEDIBILI

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

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

	7,5 mg 0,4 ml	Per i pazienti con peso corporeo < 50 kg la dose raccomandata è 5 mg. Per i pazienti con peso corporeo > 100 kg, la dose raccomandata è 10 mg. Il trattamento deve essere continuato per almeno 5 giorni finché non viene instaurata una adeguata anticoagulazione orale (INR compreso tra 2 e 3). Un trattamento anticoagulante orale concomitante deve essere iniziato appena possibile e di solito entro 72 ore. La durata media del trattamento negli studi clinici è stata di 7 giorni, e l'esperienza clinica per un trattamento superiore a 10 giorni è limitata.
	10 mg 0,8 ml	

6. PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN EMODIALISI

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

NOTA BENE:

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

7. INDICAZIONI CARDIOLOGICHE

DALTEPARINA Fragmin®

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

ENOXAPARINA Clexane® e Clexane T®

TRATTAMENTO DELL'ANGINA INSTABILE E DELL'IMA NON Q IN ASSOCIAZIONE CON ASA.	
DOSAGGIO	POSOLOGIA
2.000 UI 0,2 ml	<p>La dose di enoxaparina sodica raccomandata è di 100 U.I. anti-Xa (1 mg)/kg ogni 12 ore per iniezione sottocutanea, somministrata contemporaneamente ad acido acetilsalicilico per via orale (da 100 a 325 mg al giorno). Il trattamento di questi pazienti con enoxaparina sodica dovrà essere prescritto per almeno due giorni e continuato fino a stabilizzazione della situazione clinica. Generalmente la durata del trattamento è da 2 a 8 giorni</p>
4.000 UI 0,4 ml	
10.000 UI 1 ml	
8.000 UI 0,8 ml	
6.000 UI 0,6 ml	

TRATTAMENTO DELL'IMA CON SOVRASLIVELLAMENTO DEL SEGMENTO ST, INCLUSI PAZIENTI IN TERAPIA MEDICA O DA SOTTOPORRE A SUCCESSIVO INTERVENTO CORONARIO PERCUTANEO (trattamento: generalmente da 2-8 gg)	
DOSAGGIO	POSOLOGIA
10000 UI 1 ml	<p>Somministrazione per bolo endovenoso:</p> <p>Il trattamento deve essere iniziato con una singola iniezione endovenosa in bolo seguita immediatamente da un'iniezione sottocutanea.</p>
8000 UI 0,8 ml	<p>Somministrazione per via endovenosa / sottocutanea</p> <p>La dose di enoxaparina sodica raccomandata è una singola somministrazione endovenosa in bolo di 3.000 U.I. aXa (30 mg) più 100 U.I. aXa (1 mg)/kg per iniezione sottocutanea, seguita da 100 U.I. aXa (1 mg)/kg ogni 12 ore per iniezione sottocutanea (al massimo 10.000 U.I. aXa (100 mg) solo per le prime due dosi, seguite da 100 U.I. aXa (1 mg)/kg per le dosi rimanenti).</p>
6000 UI 0,6 ml	<p>Per il dosaggio in pazienti con età maggiore di 75 anni, vedere paragrafo 4.4 Precauzioni per l'uso – Pazienti anziani. Se somministrata in concomitanza con un agente trombolitico (fibrina-specifico o non fibrina-specifico), enoxaparina sodica deve essere somministrata nell'intervallo di tempo compreso fra 15 minuti prima e 30 minuti dopo l'inizio della terapia fibrinolitica. Tutti i pazienti devono ricevere acido acetilsalicilico (ASA) non appena viene posta la diagnosi di infarto del miocardio acuto con sovraslivellamento del segmento ST ed essere mantenuti sotto terapia (da 75 a 325 mg una volta al giorno), se non controindicato. La durata raccomandata per il trattamento con enoxaparina sodica è di 8 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale, a seconda di quale dei due eventi si verifichi prima. Per i pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo: se l'ultima somministrazione sottocutanea di enoxaparina sodica è stata effettuata meno di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, non è necessaria alcuna dose aggiuntiva. Se l'ultima somministrazione sottocutanea è stata effettuata più di 8 ore prima del gonfiaggio del palloncino, deve essere somministrato un bolo endovenoso di 30 I.U. aXa (0,3 mg) /kg di enoxaparina sodica.</p>

NADROPARINA Fraxiparina®, Seleparina®

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

REVIPARINA Clivarina®

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

FONDAPARINUX Arixtra®

1. TRATTAMENTO DELL'ANGINA INSTABILE O DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato.	
2. TRATTAMENTO DELL'IMA associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione.	
DOSAGGIO	POSOLOGIA
2,5 mg 0,5 ml	La dose raccomandata di fondaparinux è di 2,5 mg al giorno. La prima dose di fondaparinux è somministrata in endovena mentre le dosi successive sono da somministrarsi per iniezione sottocutanea. Il trattamento deve essere iniziato non appena possibile dopo la diagnosi e continuato fino ad un massimo di 8 giorni oppure fino alla dimissione ospedaliera se questa si verifica prima di tale termine. Se un paziente deve essere sottoposto ad un intervento di angioplastica non-primaria, durante l'intervento di PCI deve essere somministrata, secondo la pratica clinica locale, eparina non frazionata (ENF), tenendo in considerazione il rischio potenziale di sanguinamento del paziente ed il tempo intercorso dall'ultima dose di fondaparinux (vedere paragrafo 4.4 della scheda tecnica). Il momento più idoneo per ricominciare la somministrazione sottocutanea di fondaparinux dopo rimozione del catetere deve essere oggetto di valutazione clinica. Nello studio clinico pivotal STEMI, il trattamento con fondaparinux è stato iniziato non prima che fossero trascorse tre ore dalla rimozione del catetere. Pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG) Nei pazienti STEMI o UA/NSTEMI che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico(CABG), fondaparinux, quando possibile, non deve essere somministrato durante le 24 ore precedenti l'intervento e può essere ri-somministrato 48 ore dopo l'intervento chirurgico.

8. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

PRINCIPIO ATTIVO	USO IN GRAVIDANZA	USO IN ALLATTAMENTO
BEMIPARINA	Studi su animali non hanno dimostrato alcuna evidenza di effetti teratogeni. Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte alla bemiparina. Per questa ragione si deve avere CAUTELA quando la si prescrive.	Non sono disponibili informazioni sufficienti in merito all'eventuale passaggio nel latte materno. Se necessario ad una donna che allatta, le SI DEVE CONSIGLIARE DI INTERROMPERE L'ALLATTAMENTO.
DALTEPARINA	Non si è rivelata particolarmente tossica per la salute del feto; tuttavia, le variazioni emodinamiche indotte potrebbero risultare potenzialmente pericolose. Pertanto, è AUSPICABILE EVITARE L'USO	E' AUSPICABILE EVITARNE L'USO, anche se risulta molto improbabile la possibilità di assorbimento gastrointestinale da parte del neonato.
ENOXAPARINA	SOLO SE IL MEDICO NE HA VERIFICATO L'EFFETTIVA NECESSITA'	Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di assumerlo.
NADROPARINA	Gli studi nell'animale non hanno evidenziato alcuna attività teratogena o fetotossica. Tuttavia, esistono solo dati clinici limitati riguardanti il passaggio di nadroparina attraverso la placenta nelle donne in gravidanza. Pertanto l'uso di nadroparina in gravidanza NON È CONSIGLIATO, A MENO CHE I BENEFICI TERAPEUTICI SUPERINO I POSSIBILI RISCHI.	Le informazioni sull'escrezione sul latte materno sono limitate. Tuttavia, come precauzione, alle madri che allattano e che ricevono nadroparina, DEVE ESSERE CONSIGLIATO DI NON ALLATTARE.
PARNAPARINA	a giudizio del Medico ai casi di ASSOLUTA NECESSITA'	a giudizio del Medico ai casi di ASSOLUTA NECESSITA'
REVIPARINA	Gli studi nell'animale non hanno evidenziato alcuna attività teratogena o fetotossico. Allo stato attuale la casistica clinica è limitata. Non vi sono dati conclusivi sul passaggio della barriera placentare. Per misura precauzionale l'uso è SCONSIGLIATO	Non vi sono dati sull'escrezione nel latte materno. Pertanto, l'uso è SCONSIGLIATO
FONDAPARINUX	CONTROINDICATO A MENO CHE NON SIA STRETTAMENTE NECESSARIO	L'allattamento al seno non è consigliato quando si assume il farmaco, sebbene l'assorbimento orale da parte del bambino sia improbabile.

Si ritiene opportuno sottolineare che nelle schede tecniche di tutte le EBPM si raccomanda precauzione per l'impiego di questi farmaci in gravidanza (per **nadroparina**, **parnaparina** e **reviparina** l'uso in gravidanza ed allattamento è espressamente controindicato) e si invita ad un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio di tale intervento.

Le linee guida **CHEST 2012** prevedono l'utilizzazione di EBPM in gravidanza nei seguenti casi:

- ✚ Donne con anamnesi personale positiva per un pregresso evento trombotico idiopatico o dovuto a fattore di rischio transitorio rappresentato da terapia estro progestinica o trombosi in una precedente gravidanza. In tali condizioni, la profilassi deve essere attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto.
- ✚ Donne con trombofilia. La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto nella Carenza Congenita di Antitrombina, nell'Omozigosi del Fattore V Leiden, nella Omozigosi della Protrombina G20210A, nelle alterazioni trombofiliche associate (esclusa la mutazione di MTHFR), nella Sindrome da Anticorpi

Antifosfolipidi. La profilassi va attuata nelle 6 settimane dopo il parto nella Carenza congenita di Proteina C, Carenza congenita della Proteina S. nelle mutazioni in eterozigosi del F. V Leiden o della Protrombina G20210A.

- + Donne con anamnesi personale positiva per più di un evento trombotico. La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle sei settimane dopo il parto.
- + Donne in terapia anticoagulante a lungo termine (es. donne con protesi valvolari cardiache). La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto, per poi riprendere la terapia anticoagulante orale.

Per quanto riguarda il parto cesareo, la profilassi antitrombotica va attuata solo in donne che presentano più fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

Purtroppo, le raccomandazioni espresse dalle linee guida si basano su dati indiretti e il livello di evidenza delle raccomandazioni risulta essere debole. Per tale motivo, è necessario avviare la realizzazione di studi clinici controllati per determinare il reale profilo rischio/beneficio di una terapia anticoagulante in questa particolare categoria di pazienti.

Ad oggi, le schede tecniche delle eparine non contemplano il loro impiego né per la profilassi del TEV nel “lungo-termine” nella paziente gravida con trombofilia (ereditaria o acquisita) né per la prevenzione delle complicazioni ostetriche correlate a trombofilia. Qualora il clinico ritenesse necessario l’impiego di EBPM per la profilassi in gravidanza e nel puerperio, dovrà essere attivata la procedura “off label” e tale terapia non è a carico del SSN (Legge 94/98 e Legge 648/96 e smi).

9. ONCOLOGIA

Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicanza frequente e in continuo aumento nel paziente oncologico. Si calcola che i pazienti oncologici abbiano un rischio di TEV aumentato di circa 6 volte rispetto ai pazienti non neoplastici.

Il rischio di sviluppare un episodio di TEV è più elevato in alcune categorie di pazienti oncologici che presentano i seguenti fattori di rischio:

- ✚ Tipo di neoplasia: maggiormente a rischio sono i pazienti affetti da tumori cerebrali; adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas; carcinoma del polmone, colon, prostata, reni, ovaio e reni; tumori ematologici.
- ✚ Tipo di trattamento farmacologico: alcuni farmaci possono incrementare il rischio di TEV. Tra questi si ricordano: tamoxifene; inibitori delle aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestano); inibitori dell'angiogenesi (es. bevacizumab); talidomide o lenalidomide, soprattutto quando associati a chemioterapia o ad alte dosi di desametasone.
- ✚ Presenza di un catetere venoso centrale.

In letteratura si riscontrano studi con l'impiego di eparine (ENF e EBPM) a scopo profilattico, in pazienti neoplastici che evidenziano una riduzione della mortalità solo nel lungo termine (2 anni) ma non nel breve/medio termine (1 anno). Le eparine mostrano anche una riduzione del TEV a 1 anno. Purtroppo, i dati ad oggi disponibili non sono in grado di rilevare il corretto profilo di sicurezza ed efficacia in termini di aspettativa di vita per i pazienti trattati con questi anticoagulanti. Le schede tecniche delle EBPM e del FPX non contemplano il loro impiego per la profilassi del TEV nel "lungo-termine" nel paziente oncologico.

Il Ministero della Salute sulla base dei dati della letteratura scientifica, inizialmente ha approvato solo l'uso di **Nadroparina** nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA³; scala che prende in considerazione 5 variabili: conta piastrinica, sede della neoplasia, livelli di emoglobina/leucociti e indice di massa corporea – vedi tabella seguente), con la condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista Ematologo o Oncologo.

Successivamente, la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA con ufficiale comunicazione (Allegato 1 - aggiornamento settembre 2015) **ha esteso l'impiego dell'intera classe delle eparine frazionate (EBPM)** per la suddetta indicazione, nell'elenco dei "farmaci con uso consolidato in

oncologia negli adulti” della Legge 648/96 e, pertanto, a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.

KHORANA SCORE:RISCHIO TEV NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

KHORANA SCORE	
Sito della neoplasia:	+2
<input type="checkbox"/> Rischio molo elevato (stomaco, pancreas)	
<input type="checkbox"/> Rischio elevato (polmone, linfoma, neoplasie ginecologiche, vescica, testicolo)	+1
Conta piastrinica pre-chemioterapia $\geq 350.000/mm^3$	+1
Emoglobina $< 10g/dl$ o uso di fattori di crescita per globuli rossi	+1
Conta leucocitaria pre-chemioterapia $> 11.000/mm^3$	+1
Indice di massa corporea $\geq 35 kg/m^2$	+1
PUNTEGGIO TOTALE <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ≥ 3 alto rischio <input type="checkbox"/> 1-2 rischio intermedio <input type="checkbox"/> 0 basso rischio 	

FONTE: USLL 16 PADOVA, PERIODICO DI INFORMAZIONE PER MEDICI E FARMACISTI. ANNO XV N.1 GIUGNO 2015

Modalità di prescrizione ed erogazione:

Lo specialista, ematologo o oncologo, compila il piano terapeutico riportando l’indicazione terapeutica autorizzata seguita dalla dicitura “ai sensi della legge 648/96”. Al suddetto piano allega il consenso informato del paziente. Il farmaco è erogato in distribuzione diretta dalle farmacie ospedaliere e territoriali di residenza dell’assistito.

10. PEDIATRIA

PRINCIPIO ATTIVO	COSA RIPOSTA LA SCHEDA TECNICA
BEMIPARINA	La sicurezza e l'efficacia dell'uso di bemiparina nei bambini non sono state stabilite, quindi non se ne raccomanda l'uso nei bambini.
DALTEPARINA	<p>L'esperienza clinica del trattamento di pazienti pediatrici è limitata.</p> <p>Se è usato nei bambini i livelli di attività anti-Xa devono essere monitorati. Il flacone da 100.000 UI/4 ml contiene alcol benzilico.</p> <p>La somministrazione a neonati prematuri di medicinali contenenti alcol benzilico come conservante è stata associata a casi fatali di sindrome da difficoltà respiratorie (Gasping Syndrome) (cfr par.4.6). Le formulazioni contenenti l'alcool benzilico non devono essere somministrate ai bambini prematuri o ai neonati. L'alcool benzilico può causare reazioni tossiche e anafilattoidi in neonati e bambini fino a 3 anni di età (cfr par.6.1).</p> <p>Sono disponibili formulazioni alternative che non contengono alcool benzilico.</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di FRAGMIN nei bambini non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei par. 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.</p> <p>Per il monitoraggio dei livelli anti-Xa nei bambini vedi cfr par. 4.2:</p> <p>Posologia e modo di somministrazione della scheda tecnica autorizzata.</p>
ENOXAPARINA	Non sono presenti riferimenti in scheda tecnica
NADROPARINA	La nadroparina non è raccomandata nei bambini ed adolescenti in quanto non esistono dati sufficienti di sicurezza ed efficacia per stabilire il dosaggio nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.
PARNAPARINA	Non sono presenti riferimenti in scheda tecnica.
REVIPARINA	Clivarina è controindicata nei bambini
FONDAPARINUX	L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini e ragazzi al di sotto di 17 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Gli usi in pediatria sono da considerarsi *"off label"*, esclusi i casi compresi nella legge 648/96 che, nell'allegato P5/2012, *"Lista farmaci pediatrici sangue e organi eritropoietici"*, autorizza, a carico del SSN, l'**Enoxaparina** (CLEXANE®) **Dalteparina** (Fragmin®) per le seguenti indicazioni pediatriche:

- ✚ Profilassi e terapia delle trombosi venose profonde e dell'embolia polmonare, anche correlate a catetere venoso centrale con somministrazione endovenosa.
- ✚ Trattamento della trombosi arteriosa.
- ✚ Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata.

Modalità di prescrizione ed erogazione:

Lo specialista, ematologo o oncologo, compila il piano terapeutico riportando l'indicazione terapeutica autorizzata seguita dalla dicitura "ai sensi della legge 648/96". Al suddetto piano allega il consenso informato del paziente. Il farmaco è erogato in distribuzione diretta dalle farmacie ospedaliere e territoriali per distretto di appartenenza.

11. LE EPARINE IN PHT - DPC

La Regione Calabria è intervenuta nella razionalizzazione dell'assistenza farmaceutica introducendo e mantenendo, come previsto dal Piano di Rientro 2010-2012, la compartecipazione e ticket per le prestazioni sanitarie. Con la DGR n. 398 del 24 maggio 2010, la Regione ha in primo luogo recepito l'Accordo fra la Regione Calabria e le associazioni di categoria Federfarma e ADF per l'attivazione della Distribuzione per Conto dei farmaci del PHT per il tramite delle Farmacie convenzionate, avviandola a far data dal 3 novembre 2010. Con DPGR n. 100 del 5 luglio 2012, in considerazione della non uniforme diffusione della Distribuzione per Conto sul territorio calabrese, la Regione ha disposto la centralizzazione del coordinamento e della gestione della Distribuzione per Conto tramite un'unica Azienda Capofila regionale. Con successivo DPGR n. 184 del 28 novembre 2012, la Regione ha formalizzato la procedura di gestione della Distribuzione per Conto tramite un'unica Azienda Capofila regionale, ASP di Cosenza, con la quale è definita la tempistica e la responsabilità delle fasi del processo a partire dall'identificazione del fabbisogno di medicinali.

La DPC è una modalità alternativa di distribuzione dei medicinali (articolo 8 della Legge 405/2001) acquistati dalle aziende sanitarie, che prevede l'erogazione di farmaci classificati in fascia A PHT da parte della rete delle farmacie private convenzionate. La Determina AIFA n. 662 del 16 luglio 2013, prevede che le eparine a basso peso molecolare siano inserite nell'elenco unico regionale dei farmaci erogabili in DPC.

In particolare le indicazioni incluse in DPC per le EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EPBM) (GURI n.175 del 27-7-2013, DCA n.72 del 3 luglio 2015) sono attualmente le seguenti: *"profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale, sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore"*.

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

Le EPBM prescritte per le indicazioni previste in PHT, che potranno essere dispensate in regime di DPC, dovranno essere segnalate dal prescrittore sul ricettario SSN (art.50), apponendo la sigla PHT nelle caselle del ricettario rosso SSN riservate alla regione, solo in tal caso la farmacia potrà spedire la ricetta in DPC.

12. TERAPIA PONTE (BRIDGING THERAPY)

Per i pazienti che assumono farmaci antitrombotici, prescritti nella prevenzione a lungo termine del tromboembolismo venoso (TEV) o arterioso, portatori di valvole cardiache meccaniche, con anamnesi di fibrillazione atriale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, stent coronarici o di altri vasi ed altre condizioni a rischio trombo embolico e che devono sottoporsi ad intervento chirurgico o ad altra procedura invasiva, si pone il problema della temporanea interruzione della terapia con gli antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo), antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicylico, clopidogrel, ticlopidina ed altri) e con i nuovi anticoagulanti (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban), al fine di evitare processi emorragici.

Per anticoagulazione ponte (Bridging Therapy) s'intende la somministrazione di un anticoagulante a breve durata d'azione, di solito, una eparina a basso peso molecolare sottocute o un'eparina non frazionata endovena, nel periodo perioperatorio, per effetto dell'interruzione temporanea della terapia anticoagulante orale. Al riguardo, tuttavia, non esistono studi controllati che confrontino l'interruzione di terapie anticoagulanti rispetto alla loro non interruzione o interruzione parziale prima di interventi chirurgici o di altre procedure invasive.

L'obiettivo principale della *terapia ponte* è di ridurre il rischio tromboembolico durante il periodo in cui la terapia anticoagulante orale (TAO) è sospesa. L'anticoagulazione ponte ideale, in caso di interventi chirurgici o di manovre invasive particolarmente impegnative, deve ridurre al minimo il rischio di sanguinamento perioperatorio.

In caso di interventi meno impegnativi quali estrazioni dentarie, interventi chirurgici a livello cutaneo od oculistico, l'interruzione della TAO può non essere richiesta e, in particolari casi può anche nuocere al paziente.

Le EBPM sono sempre più spesso utilizzate nella terapia ponte e grazie alle loro vantaggiose caratteristiche farmacologiche stanno soppiantando le ENF. Diversi studi non randomizzati sull'uso delle EBPM sono stati condotti nella "*bridging therapy*" da cui emerge che, il trattamento con le eparine frazionate è sicuro ed associato ad una bassa incidenza di eventi tromboembolici (<1%). Il limite di questi studi è la mancanza di confronto tra la terapia proposta ed altre strategie

anticoagulanti. Sulla base di queste considerazioni, le Linee-Guida ACCP **2012** raccomandano di utilizzare le EBPM invece della ENF.

La Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e Sorveglianza terapia Antitrombotiche (**FCSA**) ha identificato i criteri per l'attuazione della terapia ponte, a tal fine ha stratificato il rischio tromboembolico nelle due seguenti categorie:

- ✚ **Rischio di TE elevato per pazienti con Protesi meccanica mitralica. – Protesi meccanica aortica non recente o associata a fibrillazione atriale. – Protesi valvolare con pregresso TE arterioso. – Fibrillazione atriale + pregresso TE arterioso o valvulopatia mitralica. – TEV recente (<1 mese).**
- ✚ **Rischio di TE basso-moderato Tutti gli altri pazienti in TAO.**

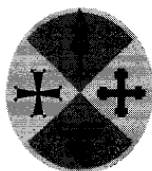
DOSI DELLE DIVERSE EBPM PER LA BRIDGING THERAPY (MOD. DA RACCOMANDAZIONI FCSA)⁽²⁾			
	NADROPARINA*	ENOXAPARINA*	
< 50 kg	2850 UI x 2=0.3 ml ogni 12 h sc	2000 UI x 2=0.2 ml ogni 12 h sc	
50-69 kg	3800 UI x 2=0.4 ml ogni 12 h sc	4000 UI x 2=0.4 ml ogni 12 h sc	
70-89 kg	5700 UI x 2=0.6 ml ogni 12 h sc	6000 UI x 2 =0.6 ml ogni 12 h sc	
90-110 kg	7600 UI x 2=0.8 ml ogni 12 h sc	8000 UI x 2=0.8 ml ogni 12 h sc	
> 110 kg	9500 UI x 2=1 ml ogni 12 h sc	10000 UI x 2=1 ml ogni 12 h sc	
*dosi testate da FCSA (4)			
	DALTEPARINA** (NB X1/DIE)	REVIPARINA**	PARNAPARINA**
< 50 kg	7500 UI ogni 24 h sc	4200 UI ogni 12 h sc	3200 UI ogni 12 h sc
50-69 kg	10000 UI ogni 24 h sc	6300 UI ogni 12 h sc	4250 UI ogni 12 h sc
70-89 kg	12500 UI ogni 24 h sc	6300 UI ogni 12 h sc	6400 UI ogni 12 h sc
90-110 kg	15000 UI ogni 24 h sc	6300 UI ogni 12 h sc	6400 UI ogni 12 h sc
> 110 kg	15000 UI ogni 24 h sc	6300 UI ogni 12 h sc	6400 UI ogni 12 h sc
	BEMIPARINA** (NB X1/DIE)		
< 50 kg	3500 UI ogni 24 h sc		
50-70 kg	5000 UI ogni 24 h sc		
70-100 kg	7500 UI ogni 24 h sc		
> 100 kg	10000 UI ogni 24 h sc		
**dosaggio approssimato al 70% di quello terapeutico riportato nelle RCP sulla base dei risultati ottenuti con nadroparina ed enoxaparina (4).			

Fonte: V.Pengo, D.Prisco - BRIDGING THERAPY: Linee Guida a confronto (ACCP e FCSA). Coagulum report 2 febbraio 2015.

La Commissione Tecnico Scientifica (**CTS**) dell'Agenda Italiana del Farmaco (AIFA) recentemente ha ritenuto di affrontare la questione dell'uso di EBPM in situazioni di impiego diffuso, come la terapia ponte, e di proporre un'attenta revisione dei dati a supporto delle indicazioni terapeutiche dell'intera classe.

Poiché ancora non sono disponibili gli esiti di questa revisione, la prescrizione delle EBPM a carico del SSN, nella terapia ponte, è subordinata unitamente ai fattori di rischio e alle indicazioni terapeutiche autorizzate. Ne consegue che, il loro impiego per questa indicazione è da ritenersi "off label".

13.D.P.G.R. n.43 del 28/03/2013: "Adeguatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV): Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), Inibitori Selettivi del Fattore Xa, Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) ".



REGIONE CALABRIA

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA GIUNTA REGIONALE

(nella qualità di Commissario *ad acta* per l'attuazione del piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario della Regione Calabria, nominato con delibera del Consiglio dei Ministri del 30 Luglio 2010)

n. 43 del 28 marzo 2013

OGGETTO: Errata Corrige del DPGR n. 32 del 07 marzo 2013 recante: "DPGR n. 30 del 21 marzo 2012: "Adeguatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV): Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM); Inibitori Selettivi del Fattore Xa; Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO). Parziale Rettifica.

Emissione di linee guida vincolanti per categorie di farmaci che hanno provocato incremento di spesa o criticità d'impiego - Obiettivo G05.S14.07". DPGR n. 35 del 11 aprile 2012 "Misure di promozione dell'appropriatezza e razionalizzazione d'uso dei farmaci e relativo monitoraggio, a modifica e integrazione della DGR 377/2010 e dei DPGR 17/2010 e DPGR 33/2011. - Obiettivo G05.S13.07. Parziale rettifica".

**Publicato sul Bollettino Ufficiale
della Regione Calabria n. _____ del _____**

DECRETA

Per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono riportate quale parte integrante e sostanziale:

DI RETTIFICARE il DPGR n. 32 del 07/03/2013 recante:” D.P.G.R. n. 30 del 21 marzo 2012: “Adeguatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV): Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM); Inibitori Selettivi del Fattore Xa; Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO). Parziale Rettifica. Emissione di linee guida vincolanti per categorie di farmaci che hanno provocato incremento di spesa o criticità d’impiego - Obiettivo G05.S14.07”. DPGR n° 35 del 11 aprile 2012 “Misure di promozione dell’appropriatezza e razionalizzazione d’uso dei farmaci e relativo monitoraggio, a modifica e integrazione della DGR 377/2010 e dei DPGR 17/2010 e DPGR 33/2011. - Obiettivo G05.S13.07”. Parziale Rettifica

DI SOSTITUIRE la tabella delle indicazioni da scheda tecnica delle eparine del DPGR 32/2013 con l’allegato al presente provvedimento riportante tra le altre l’indicazione di “**nadroparina**” per la profilassi delle Trombosi Venose Profonde (TVP) in chirurgia generale;

DI FARE OBBLIGO ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Regionali e alla Commissaria Straordinaria dell’ASP di Vibo Valentia di adottare i provvedimenti necessari alla diffusione del presente decreto in tutte le strutture di competenza, attivando iniziative tese a monitorare l’osservanza di quanto stabilito.

DI MANDARE al Dirigente generale del Dipartimento Tutela della Salute il presente provvedimento per la sua esecuzione nei tempi prescritti dalle norme e per la verifica dell’attuazione delle disposizioni in esso contenute;

DI TRASMETTERE il presente decreto, ai sensi dell’art. 3 comma 1 dell’Accordo del Piano di rientro, ai Ministeri competenti;

DI DARE MANDATO alla Struttura Commissariale per la trasmissione del presente decreto, agli interessati, ai Ministeri dell’economia e finanze e della salute, per la pubblicazione sul Bollettino regionale e sul sito *web* istituzionale della Regione Calabria.

Il Dirigente Servizio

Dott.ssa ~~Mahela Murchese~~
Mahela Murchese

Il Dirigente Settore Area LEA

Dr. ~~Luigi Rubens Cavia~~
Luigi Rubens Cavia

Il Dirigente Settore Piano di Rientro

Dr. ~~Gianluigi Scaffidi~~
Gianluigi Scaffidi

Il Dirigente Generale

Dr. ~~Antonio Orlando~~
Antonio Orlando

IL Sub Commissario

Dott. ~~Luigi D’Elia~~
Luigi D’Elia

(SCOPELLITI)

Giuseppe Scoppelliti

**TABELLA ESEMPLIFICATIVA DELLE PRINCIPALI INDICAZIONI AUTORIZZATE DELLE EBPM
RIPORTATE NELLE SCHEDE TECNICHE**

ALLEGATO

INDICAZIONI TERAPEUTICHE	MOLECOLE						
	NADROPARINA	ENOXAPARINA		DALTEPARINA	PARNAPARINA	REVIPARINA	BEMIPARINA
	FRAXIPARINA SELEPARINA FRAXODI SELEDIE	CLEXANE	CLEXANE T	FRAGMIN	FLUXUM	CLIVARINA	IVOR
PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE (TVP) IN CHIRURGIA GENERALE	X	X		X	X	X	X
PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE (TVP) IN CHIRURGIA ORTOPEDICA	X	X		X	X	X	X
PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE (TVP) IN PAZIENTI NON CHIRURGICI ALLETTATI E A RISCHIO DI TVP		X					
PROFILASSI DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP) IN PAZIENTI AD RISCHIO MAGGIORE DI TVP					X	X	
TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP)	X	X	X	X	X	X	X
TRATTAMENTO DELL'ANGINA INSTABILE E DELL'INFARTO NON-Q	X	X	X	X			
TRATTAMENTO DELL'INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO CON SOVRASLIVELLAMENTO DEL SEGMENTO ST			X				
PREVENZIONE DEGLI EVENTI ACUTI IN ANGIOPLASTICA CORONARICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA (PTCA)						X	
PREVENZIONE DELLA COAGULAZIONE IN CORSO DI EMODIALISI	X	X		X			X
PROFILASSI DELLE TROMBOSI VENOSE PROFONDE IN PAZIENTI ONCOLOGICI AMBULATORIALI A RISCHIO (KORANA > 3)	X						

14. BIBLIOGRAFIA

- Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002;99:3102-10.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004;126 (suppl 3):401S-428S. Van Dongen CJJ, Van Der Belt AGM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low-molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, Issue 4.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, o'Fallon WM, Melton IJ 3rd. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-873.
- Mahmut Argun, MD, Mithat Oner, MD, Mehmet Saglamoglu, MD, Ibrahim Karaman, MD, Ahmet Guney, MD, Mehmet Halici, MD, Ibrahim Halil Kafadar, MD. Fondaparinux Versus Nadroparin for Prevention of Venous Thromboembolism After Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Current Therapeutic Research* 74 (2013) 49–53.
- Lamont T, et al. Safer treatment doses for low molecular weight heparins: summary of a safety report from the National Patient Safety Agency. *BMJ* 2010; 341: c5884
- Dal Cortivo G, Bozzini L. Eparina standard, EBPM e fondaparinux: utilizzo e prescrizione in MG. *Dialogo sui farmaci* 2007; 6: 262-9.
- V. Pengo, D. Prisco - BRIDGING THERAPY: Linee Guida a confronto (ACCP e FCSA). *Coagulum report* 2 febbraio 2015.
- Mandalà M, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2011; 22 (suppl. 6): 85-92.
- Lyman GH, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 2189-2204
- Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2009 Oct;10(10):943-9. Epub 2009 Aug 31.

15. WEBGRAFIA

- <http://www.aogoi.it/opencms/pdf/Raccomandazioni-rischio-tromboembolico-in-gravidanza-e-puerperio.pdf>
- http://www.regione.calabria.it/sanita/allegati/attiv_ospedaliera/decreto_n._5038_del_25_maggio_2015.
- http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=70&area=Malattie_cardiovascolari
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000403/WC500027736.pdf
- http://www.regione.calabria.it/sanita/allegati/deceti_2015/farmaci_del_pht_12_aggiornamento_tabella_prezzi_.pdf
- http://www.regione.calabria.it/sanita/allegati/deceti_2015/3472-2015.pdf
- <http://www.fcsa.it/sito2008/raccomandazioni/FCSAchirurgiaDefinitiva.pdf>

- www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-diriferimento-sperimentazione-clinica
- www.phlebology.org - American College of Phlebology
- www.guideline.gov - National Guideline Clearinghouse
- www.chestnet.org - American College of Chest Physician
- www.ebm-guidelines.com - Evidence-based Medicine
- www.siset.org - Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi
- www.sign.ac.uk - Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- www.nice.org.uk - National Institute for Health and Clinical Excellence

16. LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE DEL TEV

- **ACCP** (American College of Chest Physicians): Chest Physicians Evidence-Based Clinical Thrombosis, 9th ed: American College of Antithrombotic Therapy and Prevention of Introduction to the Ninth Edition Practice Guidelines. *Gordon H. Guyatt, Elie A. Akl, Mark Crowther, Holger J. Schünemann David D. Gutterman and Sandra Zelman Lewis.* Chest 2012;141;48S-52S DOI 10.1378/chest.11-2286
- **NICE** (National Institute for Health and Clinical Excellence): Venous thromboembolism: reducing the risk. Full guideline (Gennaio 2010).
- **NICE** (National Institute for Health and Clinical Excellence): Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Full guideline (Giugno 2012).
- **ASCO** (American Society of Clinical Oncology) Lyman GH et al. Guideline: recommendations for Venous Thromboembolism. Pro-phylaxis and Treatment in Patients With Cancer SPREAD, 14.5.2012: Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion.
- **FCSA** (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e Sorveglianza terapia Antitrombotiche) Baudo et al.: Task force su anticoagulazione, chirurgia e manovre invasive. Terapia anticoagulante orale, chirurgia e manovre invasive. Raccomandazioni della FCSA (novembre 2005).

17. DISPOSIZIONI NAZIONALI E REGIONALI

Determina AIFA n.711 dell'1 agosto 2013 (GU Serie Generale n.195 del 21-8-2013): "Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Arixtra»".

Determina AIFA n.176 del 27 luglio 2012 (GU n.199 del 27-8-2012): "Aggiornamento dell'elenco dei medicinali, istituito con il provvedimento della Commissione Unica del Farmaco (CUF) datato 20 luglio 2000, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Determina AIFA n.662 del 16.7.2013 (G.U. n. 175 del 27.7.2013): "Modalità e condizioni di impiego del medicinale PHT Eparine", in vigore dal 28.7.2013, che sostituisce la Determina AIFA n. 163 del 12.2.2013 e la Determina AIFA 3.7.2013.

Comunicazione Agenzia Italiana del Farmaco. Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. Allegato 1 – aggiornamento settembre 2015.

Determina AIFA n. 1267 del 6.10.2015 (GU n.234 dell'8-10-2015): Rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali per uso umano a carico del Servizio sanitario nazionale, nell'ambito di raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili. Allegato A, contenente l'elenco delle specialità medicinali riclassificate in fascia C) di cui all'art. 8, comma 10, della L. 537/1993 fino al 31 dicembre 2017.

Decreto Legislativo n. 23 del 17/02/98, coordinato con la Legge n. 94 del 08/04/1998 - Legge Di Bella.

DECRETO n. 72 del 3 Luglio 2015 - "Monitoraggio delle attività che uniformano in ambito regionale i processi e le procedure adottate nella gestione del farmaco e dei dispositivi medici, previste dal DPGR-CA n. 38/2012" - Accordo Integrativo fra Regione Calabria, ADF e Federfarma Calabria, per l'erogazione dei farmaci del PHT ex-OSP2. Obiettivo 17.6.1.7- Allegato 2: "Integrazione al documento attuativo di implementazione della distribuzione: per conto dei farmaci inseriti nel prontuario della continuità ospedale-territorio (PHT) attraverso un'unica ASP capofila, in attuazione del decreto del presidente della giunta regionale n. 100 del 5 luglio 2012.

DECRETO Dirigenziale n.12256 del 10/11/2015 -Ratifica Accordi-Quadro tra la Regione Calabria e le Industrie Farmaceutiche per l' acquisto dei Farmaci del PHT di cui alla Determinazione AIFA del 29 ottobre 2004. Implementazione tabelle farmaci in PHT – 15° aggiornamento.

DECRETO n. 30 del 21 marzo 2012 – “Adeguatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV): Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM); Inibitori Selettivi del Fattore Xa; Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO). Emissione di linee guida vincolanti per categorie di farmaci che hanno provocato incremento di spesa o criticità d'impiego“. Obiettivo G05.S14.07.

DECRETO n. 35 dell'11 aprile 2012 - "Misure di promozione dell'appropriatezza e razionalizzazione d'uso dei farmaci e relativo monitoraggio, a modifica e integrazione della DGR 377/2010 e dei DPGR 17/2010 e DPGR 33/2011". - Obiettivo G05.S13.07. Parziale rettifica.



**UOC Servizio Farmaceutico Territoriale
Cosenza/Savuto Valle Crati Ionio nord/sud
Dott.ssa Marilù Vulnera**

**UOC Servizio Farmaceutico Territoriale
Tirreno Pollino/Esaro
Dott.ssa Luciana Florio**

Ricerca, elaborazione e stesura:

Dott.ssa Brunella Piro
Dott.ssa Paola Franco De Gregorio
Dott.ssa Maria Rosaria Lista
Dott.ssa Angelica Profiti
Dott. Stefano Perrotta

A questo lavoro hanno collaborato:

Dott.ssa Stefania Canonaco
Dott.ssa Annalisa Rosselli
Dott.ssa Ilaria Altimari
Dott.ssa Manuela Cuconato
Dott.ssa Claudia Carbone

Redazione Dicembre 2015