



IL PRESIDENTE

CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze del 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopracitato, così come modificato dal decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, n. 53 del 29 marzo 2012 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia Europea per i Medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva

2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante “Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute” e, in particolare, l’art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto 20 settembre 2004 n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze: “Regolamento recante norme sull’organizzazione ed il funzionamento dell’Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell’economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea del 31 maggio 2024 che riporta la sintesi delle decisioni dell’Unione europea relative all’autorizzazione all’immissione in commercio di medicinali dal 1° aprile 2024 al 30 aprile 2024 unitamente all’insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 10 – 14 giugno 2024;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

1. La nuova confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- INHIXA

descritta in dettaglio nell'Allegato, che forma parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe, di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

2. Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed Economia del Farmaco - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali, di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 verrà data informativa sul sito internet istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma,

(Prof. Robert Giovanni Nisticò)

Allegato alla Determina AIFA Numero

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di una domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni

INHIXA

Codice ATC - Principio Attivo: B01AB05 Enoxaparina sodica

Titolare: TECHDOW PHARMA NETHERLANDS B.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/004264/IAIN/0098

GUUE 31/05/2024

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).

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 tubercolina 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.

Confezioni autorizzate:

EU/1/16/1132/116 AIC:050454178 /E In base 32: 1J3RP2
4.000 UI (40 mg)/0,4 mL - Soluzione iniettabile - Uso extracorporeo, Uso endovenoso, Uso sottocutaneo - Siringa preriempita (vetro) 0,4 mL (100 mg/mL) - 20 siringhe preriempite

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei 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.

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).

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).