

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Traleusin 750 U anti-Xa/0,6 ml solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Traleusin contiene danaparoide de sodio, una mezcla sin heparina de glicosaminoglicanos de sulfato de bajo peso molecular procedentes de la mucosa animal. La mezcla contiene heparán sulfato, dermatán sulfato, y una pequeña cantidad de sulfatos de condroitina.

Una ampolla (0,6 ml) contiene 750 U anti-factor Xa de danaparoide de sodio que equivalen a 1250 U anti-factor Xa por ml. La U anti-Xa proviene del estándar internacional para heparinas en un sistema amortiguador con antitrombina.

Excipientes con efecto conocido

Una ampolla (0,6 ml) también contiene 0,9 mg de sulfito de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución acuosa clara, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) en aquellos casos en los que no deba administrarse heparina, incluidos los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Tratamiento de trastornos tromboembólicos en pacientes que precisan anticoagulación parenteral urgente por la aparición o antecedentes de TIH.

Danaparoide de sodio está indicado en adultos y niños.

4.2. Posología y forma de administración

General

Cabe señalar que las unidades (U) anti-Xa de danaparoide de sodio tienen una relación diferente con los efectos clínicos que las de la heparina o las heparinas de bajo peso molecular (UI).

Monitorización

La actividad plasmática anti-Xa está relacionada linealmente con la dosis de danaparoide de sodio administrada. En general, no es necesario monitorizar la actividad plasmática anti-Xa, aunque es recomendable en pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa, adultos con un peso corporal inusualmente bajo o alto (<55 kg o >90 kg), niños y pacientes clínicamente inestables (ver sección 4.4). Si se monitoriza la actividad anticoagulante, se debe realizar una prueba funcional de anti-factor Xa con un sustrato de péptido cromogénico específico. En dicha prueba se debe utilizar danaparoide de sodio como el estándar para crear la curva de referencia.

Insuficiencia renal y pacientes >90 kg

En pacientes que presentan insuficiencia renal o que tienen un peso corporal >90 kg, se recomienda monitorizar la actividad plasmática anti-Xa una o dos veces por semana durante el tratamiento intravenoso o subcutáneo rutinario, a fin de comprobar la acumulación de fármaco o infradosificación, respectivamente (ver sección 4.4).

Posología

Adultos

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) en aquellos casos en los que no deba administrarse heparina, incluidos los pacientes con antecedentes de TIH sin presencia de trombosis (>3 meses antes del ingreso)

- ≤90 kg: 750 U dos veces al día por vía subcutánea.
- >90 kg: 750 U tres veces al día o 1250 U dos veces al día por vía subcutánea.
- Máx. 14 días (o más tiempo si no hay otra alternativa).
- En pacientes con TIH previa (>3 meses antes del ingreso y/o un resultado negativo en las pruebas serológicas funcionales para el anticuerpo antiplaquetario inducido por heparina) sin tromboembolia, las recomendaciones posológicas son las mismas que para los pacientes sin TIH. Sin embargo, si se observa una disminución del recuento de plaquetas durante la reintroducción de una heparina y/o un resultado positivo en una prueba funcional para el anticuerpo de TIH (o se determina una densidad óptica del enzoinmunoanálisis [EIA] >2000), se debe administrar la dosis terapéutica completa de danaparoide de sodio.

Tratamiento de todos los pacientes con TIH aguda (con o sin trombosis)

- Iniciar con una inyección intravenosa rápida de 2250 U (1500 U para pacientes con un peso corporal <55 kg; 3750 U para pacientes con un peso corporal >90 kg).
- Continuar con una perfusión intravenosa de 400 U/h durante 4 horas.
- Seguir con 300 U/h durante 4 horas.
- Terminar con 150-200 U/h durante 5-7 días (o más tiempo si no existe ninguna otra alternativa adecuada).

Cuando se considera que ya no es necesario administrar un régimen intravenoso, se puede cambiar a los pacientes a anticoagulantes orales, o a 750 U de danaparoide de sodio por vía subcutánea, dos o tres veces al día.

Los niveles plasmáticos de anti-Xa previstos son ≤1,0 U/ml 5-10 minutos después de la inyección intravenosa rápida y 0,5-0,8 U/ml durante la perfusión de mantenimiento.

Cambio entre danaparoide de sodio y anticoagulantes orales

Cambio entre danaparoide de sodio y antagonistas de la vitamina K (AVK)

La conversión en anticoagulantes orales (AVK) es posible durante las pautas posológicas subcutáneas e intravenosas. Únicamente se aconseja iniciar este tratamiento cuando haya un control antitrombótico con danaparoide de sodio adecuado y el recuento plaquetario se esté recuperando o sea normal.

1. *750 U de danaparoide de sodio por vía subcutánea dos o tres veces al día:* los anticoagulantes orales (AVK) se pueden administrar antes de la retirada de danaparoide de sodio, de modo que el índice internacional normalizado (INR) tenga suficiente tiempo para estabilizarse en el rango objetivo requerido (esto suele tardar 5 días).
2. *1250 U de danaparoide de sodio por vía subcutánea dos o tres veces al día:* cuando se administren los anticoagulantes orales (AVK), se debe reducir la dosis de danaparoide de sodio a 750 U por vía subcutánea dos o tres veces al día y se debe seguir el mismo procedimiento que en el apartado (1).
3. *Perfusión intravenosa de danaparoide de sodio:* los anticoagulantes orales (AVK) se pueden administrar con la perfusión (velocidad máxima de 300 U/h), que puede interrumpirse cuando el INR haya alcanzado el rango objetivo requerido. Si el riesgo de hemorragia es alto, se debe (a) interrumpir la perfusión e iniciar el tratamiento con 750 U de danaparoide de sodio por vía

subcutánea dos o tres veces al día y, 24 horas más tarde, iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales (AVK) conforme al apartado (1), o (b) interrumpir la perfusión, dejar de administrar danaparoiide de sodio y, 12 horas más tarde, empezar a administrar los anticoagulantes orales (AVK).

Cambio entre danaparoiide de sodio y anticoagulantes orales directos (ACOD)

No se dispone de experiencia sobre la conversión de danaparoiide de sodio en anticoagulantes orales directos (ACOD).

Procedimientos en pacientes con TIH

Con respecto a la administración de danaparoiide de sodio en pacientes con TIH sometidos a determinados procedimientos, existen varias pautas posológicas, en función de la enfermedad subyacente y los defectos hemostáticos concomitantes (ver también sección 5.1).

Operaciones vasculares o procedimientos vasculares invasivos

Las operaciones vasculares incluyen el injerto arterial periférico, endarterectomía, reparación de una aneurisma y trombectomía. Los procedimientos vasculares invasivos incluyen la angiografía coronaria transluminal percutánea (con o sin *stent*), la inserción/retirada de un globo de contrapulsación aórtica o filtro de vena cava, cateterismo cardiaco/angiografía coronaria, inserción de una derivación arteriovenosa, etc.

En el caso de las operaciones vasculares que no necesitan una máquina de *bypass*:

- Antes del procedimiento/cirugía: ≤ 90 kg: 2250 U por inyección intravenosa rápida, >90 kg: 3750 U por inyección intravenosa rápida.
- Tras la cirugía: no menos de 6 horas después de la operación (con una hemostasia adecuada): 150-200 U/h durante 5-7 días.
- A partir de ahí, se puede cambiar a los pacientes a anticoagulantes orales, o a 750 U de danaparoiide de sodio por vía subcutánea, dos o tres veces al día.

Si se monitorizan, los niveles plasmáticos de anti-Xa diana son 0,5-0,7 U/ml 5-10 minutos después de la inyección intravenosa rápida y 0,5-0,8 U/ml durante la perfusión.

No es necesario administrar más inyecciones intravenosas rápidas si la angioplastia se realiza en las 6 horas siguientes al cateterismo cardiaco, para el cual ya se ha instaurado esta pauta de administración, ni para retirar el globo de contrapulsación en pacientes que ya están recibiendo danaparoiide de sodio para evitar una trombosis.

Procedimientos cardiopulmonares (ver sección 5.1):

- Durante la cirugía:
125 U/kg de peso corporal por inyección intravenosa rápida intraoperatoria, posterior a la toracotomía.
Al mismo tiempo: 3 U/ml de fluido de cebado al circuito de bombeo.
Durante el *bypass*: iniciar en el momento de la conexión del *bypass* y seguir hasta los 45 minutos previos a la finalización prevista del uso del *bypass*: 7 U/kg de peso corporal por hora por perfusión intravenosa.

Si se producen coágulos intraoperatorios: 1250 U por inyección intravenosa rápida (750 U si el peso corporal es <55 kg), si es posterior a una hora antes de la finalización del *bypass* hay que tener especial cuidado para establecer la hemostasia.

- Mantenimiento posoperatorio
1250 U dos veces al día o 750 U tres veces al día por vía subcutánea o 150-200 U/h por perfusión intravenosa.
Comenzar una vez alcanzada una hemostasia adecuada (=6-12 horas después de la operación) y continuar hasta que se considere oportuno.

Dado que la protamina o cualquier otro antagonista habitual no pueden neutralizar el danaparoiide de sodio, la hemorragia posoperatoria, si se produce, no es fácil de revertir y puede ser grave. Esto es distinto a

cualquier otro tipo de cirugía y pacientes (es decir, pacientes sometidos a otra cirugía o procedimiento vascular invasivo) en los que la aparición de hemorragia excesiva (posoperatoria) es poco frecuente.

Por tanto, su uso se recomienda principalmente para la profilaxis posoperatoria y solo se debe utilizar para el procedimiento quirúrgico en pacientes para quienes no existe otro antitrombótico adecuado y cuya operación no se puede posponer hasta que el anticuerpo de TIIH se haya eliminado de la circulación (momento en el que la heparina se puede volver a utilizar para la cirugía únicamente) (ver sección 4.4).

No suele ser necesario monitorizar los niveles plasmáticos de anti-Xa para el tratamiento intraoperatorio del paciente. Si es necesario, se debe tomar una muestra antes de la administración de danaparoiide de sodio, una muestra 10 minutos después de la inyección intravenosa rápida posterior a la toracotomía, una muestra 10 minutos después de la conexión del *bypass*, dos muestras durante la cirugía y una muestra en la sala de reanimación, a fin de monitorizar el nivel plasmático de anti-Xa.

Estas muestras permitirán por lo menos asociar las tasas de hemorragia intra y posoperatoria con el nivel de actividad anti-Xa en ese momento. Idealmente, si se utiliza un análisis adecuado y una curva de referencia de danaparoiide de sodio correcta, la actividad plasmática anti-Xa debería oscilar entre 1,5 y 2,0 U/ml en su punto máximo y no bajar notablemente por debajo de 0,8 U/ml durante la cirugía. Sin embargo, las respuestas interindividuales a las mismas dosis han sido variables y se ha registrado una actividad anti-Xa máxima de entre 0,5 y 2,5 U/ml. Esto puede deberse a la utilización de diferentes métodos de análisis, a la susceptibilidad de cada paciente individual o a ambos. No obstante, si se utiliza el nivel previo a la administración de danaparoiide de sodio como valor de referencia, las respuestas intraindividuales son guías fiables para los cambios observados.

Danaparoiide de sodio se ha utilizado satisfactoriamente en un pequeño número de injertos de revascularización coronaria sin bomba, aunque aún no se ha establecido una pauta posológica óptima.

Población pediátrica

Dosis en niños (hasta 17 años)

Las pautas posológicas se han generalizado a partir de la experiencia adquirida hasta el momento; sin embargo, incluso niños de la misma edad y peso pueden responder de forma diferente a la dosis administrada. Por tanto, la dosis se debe ajustar en función de la respuesta plasmática anti-Xa y la relación entre la eficacia deseada y el riesgo de hemorragia (Tabla 1).

Tabla 1. Pautas posológicas pediátricas

Situación clínica	Grupo de edad	Dosis	Actividad plasmática anti-Xa
Profilaxis antitrombótica	≤2 años	8-144 U/kg/día por vía subcutánea	0,1-0,4 U/ml
	2-7 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	7-17 años	20-25 U/kg/día por vía subcutánea	0,1-0,4 U/ml
Enfermedad venooclusiva hepática	≤2 años	No se dispone de datos	Datos insuficientes
	2-7 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	7-17 años	30 U/kg dos veces al día	Datos insuficientes
Tratamiento trombotico	≤2 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	2-7 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	7-17 años	30 U/kg + 29-130 U/kg/día por inyección intravenosa rápida	0,4-0,7 U/ml tras inyección intravenosa rápida 0,4-0,8 U/ml en estado estacionario
Cateterismo cardiaco	≤2 años	48-120 U/kg por inyección intravenosa rápida	0,5-0,7 U/ml tras inyección intravenosa rápida
	2-7 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	7-17 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
Hemodiálisis	≤2 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos

	2-7 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	7-17 años	27-86 U/kg por inyección intravenosa rápida	0,5-0,8 U/ml intradiálisis
Diálisis peritoneal ambulatoria continua	≤2 años	5-43 U/kg	Datos insuficientes
	2-7 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	7-17 años	No se dispone de datos	Datos insuficientes
Cirugía cardíaca	≤2 años	350 U/kg/operación;	0,8-2,0 U/ml intraoperatorio
	2-7 años	No se dispone de datos	No se dispone de datos
	7-17 años	>150-311 U/kg/operación	0,8-2,0 U/ml intraoperatorio

No se dispone de experiencia con la administración de danaparóide de sodio en niños de 2 a 7 años.

Pacientes de edad avanzada

No se ha demostrado que la eliminación de la actividad del anti-factor Xa sea significativamente menor en los pacientes de edad avanzada en ausencia de disfunción renal moderada o grave y, por tanto, se recomienda la dosis habitual.

Insuficiencia renal

Debido al riesgo de acumulación de fármaco, se recomienda una monitorización frecuente (una o dos veces por semana) de la actividad plasmática anti-Xa en pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa (ver sección 4.4). En esta población, la dosis se puede ajustar en función del nivel anti-Xa.

Pacientes obesos

Para evitar un aumento del riesgo de hemorragia o una infradosificación, se recomienda una monitorización frecuente (una o dos veces por semana) de la actividad plasmática anti-Xa en adultos con un peso corporal >90 kg (ver sección 4.4). En esta población, la dosis se puede ajustar en función del nivel anti-Xa.

Administración durante la anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de la analgesia/anestesia epidural o espinal o punción lumbar, se recomienda un control neurológico minucioso debido al riesgo de aparición de hematomas neuroaxiales (ver secciones 4.3 y 4.4). Se aconseja no utilizar danaparóide de sodio hasta que hayan transcurrido al menos 4 horas desde la punción espinal/epidural o tras la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación riesgo-beneficio que tenga en cuenta tanto el riesgo de trombosis como el riesgo de hemorragia en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente.

Forma de administración

Inyección subcutánea o intravenosa o perfusión intravenosa (ver Tabla 2 a continuación). No se debe administrar danaparóide de sodio por vía intramuscular.

Dilución recomendada

Añadir 3 ampollas (2250 U) de danaparóide de sodio a 250 ml de líquido de perfusión (solución salina, solución glucosalina, glucosa, etc.) para conseguir 9 U/ml (ver también secciones 6.2 y 6.6).

Tabla 2. Forma de administración

Tasa de perfusión deseada	Velocidad de perfusión
400 U/h	44 ml/h
300 U/h	33 ml/h
200 U/h	22 ml/h

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico en los 3 meses previos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.

- Úlcera gastroduodenal activa, salvo que sea el motivo de la operación.
- Retinopatía diabética.
- Anestesia espinal o epidural o anestesia locorreional cuando danaparoide de sodio se utiliza como tratamiento en las 24 horas previas (ver sección 4.4).

Las siguientes contraindicaciones no son aplicables si el paciente presenta TIH y no se dispone de ningún otro tratamiento antitrombótico alternativo:

- Diátesis hemorrágica grave (p. ej., hemofilia y púrpura trombocitopénica idiopática).
- Insuficiencia renal y hepática grave.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Hemorragia reciente (<1 semana) o activa (p. ej., intracraneal, gastrointestinal, intraocular, pulmonar).
- Lesión en el sistema nervioso central o cirugía cerebral, espinal u oftalmológica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reactividad cruzada de danaparoide de sodio

La incidencia de reactividad serológica cruzada de danaparoide de sodio con el anticuerpo inducido por heparina antes del inicio del tratamiento es aproximadamente del 5 %; sin embargo, una de las principales causas de la reactividad cruzada previa al tratamiento con danaparoide de sodio parece deberse a la heparina residual presente en la circulación como consecuencia de una administración previa de heparina. La incidencia de la reactividad cruzada clínica desarrollada durante el tratamiento con danaparoide de sodio es aproximadamente del 3 % y muchos de estos pacientes tuvieron un resultado negativo en la prueba de reactividad serológica cruzada pretratamiento. Si bien el riesgo de trombocitopenia inducida por anticuerpos y trombosis durante el tratamiento con danaparoide de sodio (es decir, reactividad cruzada clínica) es muy pequeño, se aconseja comprobar el recuento de plaquetas diariamente durante la primera semana de tratamiento, en días alternos durante la segunda y tercera semana y, a partir de entonces, semanal o mensualmente. Si el resultado de la prueba de reactividad cruzada pretratamiento con danaparoide de sodio es positivo pero se opta por seguir administrándolo, se debe comprobar el recuento de plaquetas diariamente hasta que se suspenda el tratamiento con danaparoide de sodio. Si se produce trombocitopenia inducida por anticuerpos, se debe suspender la administración de danaparoide de sodio y considerar un tratamiento alternativo.

Mayor riesgo de hemorragia

Danaparoide de sodio se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal y/o hepática moderada con hemostasia deteriorada, lesiones ulcerosas en el tubo digestivo u otras enfermedades que pueden causar un mayor riesgo de hemorragia en un órgano o localización vital.

Dado que se puede producir una hemorragia grave posoperatoria en pacientes con TIH sometidos a un *bypass* cardiopulmonar, no se recomienda la administración de danaparoide de sodio durante dicho procedimiento, salvo que no se disponga de otro tratamiento antitrombótico (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad inmediatas

Danaparoide de sodio contiene sulfito de sodio. En pacientes asmáticos con hipersensibilidad a sulfito, este puede causar broncoespasmo y/o choque anafiláctico.

Medicamentos que afectan a la hemostasia

Danaparoide de sodio se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando anticoagulantes orales o fármacos que interfieren con la función plaquetaria (es decir, inhibidores de las plaquetas, antiinflamatorios no esteroideos) (ver sección 4.5).

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

No se debe administrar anestesia espinal/epidural ni realizar una punción lumbar en las 24 horas siguientes a la administración de danaparoide de sodio a dosis terapéuticas (ver también sección 4.3).

Se han notificado casos de hematomas neuroaxiales con el uso concomitante de heparinas y la anestesia espinal/epidural o los procedimientos de punción espinal, que provocan parálisis permanente o prolongada. Estos acontecimientos no se han notificado con pautas posológicas de danaparoide de sodio de 750 U dos veces al día o más bajas. El riesgo de aparición de estos acontecimientos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con el uso concomitante de fármacos adicionales que afectan a la hemostasia como, por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con punciones espinales o epidurales repetidas o traumáticas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragia asociado al uso concomitante de danaparoide de sodio y analgesia/anestesia epidural o espinal o punción espinal, se debe tener en cuenta el perfil farmacocinético de danaparoide de sodio (ver sección 5.2). La colocación o retirada del catéter epidural o la punción lumbar se realiza mejor cuando el efecto anticoagulante del danaparoide de sodio es bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto hasta alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para los pacientes con aclaramiento de la creatinina [15-30 ml/minuto] se precisan otras consideraciones, puesto que la eliminación del danaparoide de sodio es más prolongada (ver sección 5.2).

Si el médico decide seguir administrando anticoagulación en el contexto de una anestesia epidural o espinal o punción lumbar, se debe prestar especial atención y monitorizar con frecuencia para detectar cualquier signo y síntoma de alteración neurológica como, por ejemplo, dolor lumbar, deficiencias motoras o sensoriales (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunción intestinal o vesical. El personal de enfermería debe haber recibido formación para detectar estos signos y síntomas. Se debe advertir a los pacientes que informen inmediatamente al personal de enfermería o al médico si presentan cualquiera de estos signos o síntomas. Si se sospechan signos o síntomas de hematoma espinal, se debe realizar un diagnóstico urgente e iniciar un tratamiento incluyendo la descompresión de la médula espinal, incluso si dicho tratamiento puede no evitar o revertir las secuelas neurológicas.

Monitorización

Pacientes con un peso corporal >90 kg

Para evitar un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda una monitorización frecuente de la actividad plasmática anti-Xa en adultos con un peso corporal >90 kg (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

Debido al riesgo de acumulación de fármaco, se recomienda una monitorización frecuente de la actividad plasmática anti-Xa en pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes pediátricos

Se recomienda una monitorización frecuente de la actividad plasmática anti-Xa en la población pediátrica, puesto que la dosis depende de la respuesta plasmática anti-Xa y el balance entre la eficacia deseada y el riesgo de hemorragia (ver sección 4.2).

Advertencias sobre los excipientes

Este medicamento contiene sulfito de sodio, que raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 0,6 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la hemostasia

Danaparoide de sodio se puede utilizar junto con antagonistas de la vitamina K (AVK), fármacos que interfieren con la función plaquetaria (p. ej., aspirina y antiinflamatorios no esteroideos), trombolíticos o

fármacos potencialmente ulcerogénicos (p. ej., corticoesteroides), aunque sigue siendo necesario actuar con precaución.

Monitorización de los anticoagulantes

La monitorización de la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales con el tiempo de protrombina y el trombotest no es fiable en las 5 horas siguientes a la administración de danaparoide de sodio.

Pruebas de función tiroidea

No se dispone de datos sobre el efecto de danaparoide de sodio en las pruebas de función tiroidea.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos relativos al uso de danaparoide de sodio durante el embarazo. Los casos clínicos no muestran efectos perjudiciales.

En el limitado número de muestras de sangre de cordón umbilical analizadas tras el parto, no se observó ningún indicio de actividad anti-Xa debido al danaparoide de sodio.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso generalizado de danaparoide de sodio durante el embarazo, aunque se puede utilizar si el tratamiento antitrombótico alternativo no es aceptable por motivos médicos (p. ej., pacientes con TIH o reacciones de hipersensibilidad cutánea inducidas por heparina retardadas).

Lactancia

Las muestras de leche materna analizadas para la actividad anti-Xa mostraron cantidades nulas o insignificantes de actividad anti-Xa (que se hidrolizarían en el estómago del lactante y serían inofensivas). Si bien los datos son limitados, si el tratamiento antitrombótico alterativo no es aceptable por motivos médicos (p. ej., pacientes con TIH), se puede utilizar danaparoide de sodio durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles relativos al efecto de danaparoide de sodio en la fertilidad de los seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce si danaparoide de sodio tiene algún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Danaparoide de sodio puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas mencionadas se obtienen a partir de los estudios clínicos y los datos posteriores a la comercialización.

Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia*, trombocitopenia inducida por heparina		Púrpura trombocitopénica inmunitaria
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, hipersensibilidad al medicamento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Púrpura, exantema maculopapuloso, exantema eritematoso, prurito, urticaria	Exantema generalizado, exantema maculovesicular, exantema en el lugar de la inyección o perfusión, exantema macular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Reacción en el lugar de la inyección	Lugar de la inyección: <ul style="list-style-type: none"> - hemorragia - molestias - hipersensibilidad - irritación - frío - prurito Lugar de la inyección o perfusión: <ul style="list-style-type: none"> - eritema - dolor - hinchazón - calor en el lugar de la perfusión - hematoma - reacción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hemorragia posintervención	Hematoma posintervención, hemorragia por intervención	Hemorragia en el lugar de incisión, hemorragia anastomótica

*Se observó trombocitopenia inducida por anticuerpos, como la que puede ser causada por la heparina (de bajo peso molecular), durante el uso de danaparoides de sodio, pero solo en pacientes que ya estaban sensibilizados a heparina o a heparina de bajo peso molecular (ver sección 4.4).

Todos los términos mencionados anteriormente en esta sección y los sinónimos (con el mismo o menor grado de intensidad) codificados con el diccionario MedDRA se consideran “enumerados”.

Las hemorragias se enumeran como reacciones adversas del danaparoides de sodio. Esto también significa que los síntomas o signos que están clara y directamente asociados a una hemorragia (p. ej., anemia, disminución de Hb, eritrocitos, hematocrito, síncope, cansancio, taponamiento) son reacciones adversas enumeradas.

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de hematomas epidurales y espinales asociados al uso profiláctico de heparina o heparina de bajo peso molecular en el contexto de la anestesia epidural o espinal y la punción espinal.

Estos hematomas han provocado diferentes grados de alteraciones neurológicas, incluida la parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La información sobre el uso de danaparoides de sodio en niños es limitada. Sin embargo, el perfil de seguridad de danaparoides de sodio en la población pediátrica no parece ser diferente al observado en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

En caso de una hemorragia grave que no haya sido provocada por un error quirúrgico, se debe suspender la administración de danaparoides de sodio y considerar la transfusión de plasma fresco congelado y, si no es posible controlarla, la plasmaféresis. Si bien la protamina neutraliza parcialmente la actividad anticoagulante de danaparoides de sodio, la relevancia para la reversión de la hemorragia no está clara y, por tanto, no se puede recomendar. Los efectos del danaparoides de sodio en la actividad anti-Xa no se pueden antagonizar con otros fármacos conocidos en este momento.

Población pediátrica

Las medidas pertinentes para los adultos deben tenerse en cuenta en caso de producirse una sobredosis en la población pediátrica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antitrombóticos, grupo de heparina, código ATC: B01A B09.

Traleusin es un medicamento biosimilar. Información detallada está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: www.emea.europa.eu.

Mecanismo de acción

Danaparoides de sodio ha demostrado ser una sustancia antitrombótica eficaz tanto en modelos animales como en estudios con humanos. A las dosis terapéuticas, danaparoides de sodio no tiene o tiene tan solo un pequeño efecto en la formación del tapón hemostático, la función plaquetaria y la agregación plaquetaria sin ningún efecto significativo en el tiempo de hemorragia a las dosis recomendadas. Ocasionalmente, tras la administración de dosis subcutáneas o intravenosas elevadas, se ha observado un tiempo de hemorragia prolongado. La actividad anticoagulante de danaparoides de sodio en las pruebas de coagulación como, por ejemplo, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado, el tiempo de coagulación con cefalina y caolín y el tiempo de trombina es pequeña, y se caracteriza por una curva dosis-respuesta muy plana hasta dosis relativamente elevadas.

El último paso en la coagulación sanguínea, la transformación de fibrinógeno a fibrina, depende fundamentalmente de la generación de trombina a la que el factor Xa y la trombina contribuyen considerablemente. El perfil anticoagulante de danaparoides de sodio está caracterizado por una elevada proporción de actividades anti-factor Xa/antitrombina, lo que produce una inhibición eficaz de la generación de trombina y la formación de trombos. La actividad anti-Xa está mediada por la antitrombina y

los factores neutralizantes de heparina endógenos no la inactivan. El cofactor II de heparina y la antitrombina median la pequeña actividad inhibidora de la trombina. La fracción de heparán sulfato con baja afinidad por la antitrombina, que carece de efectos significativos en los factores de coagulación Xa y IIa *in vitro*, ha demostrado en los estudios con animales que contribuye considerablemente a la actividad antitrombótica, lo que solo se explica en parte por un efecto inhibitor en la activación del factor de coagulación IX mediado por la trombina.

Danaparoide de sodio muestra baja reactividad serológica cruzada (aproximadamente 5 %) con el anticuerpo inducido por heparina. Esto puede explicarse por la ausencia de heparina en el danaparoide de sodio y su bajo grado de sulfatación y carga negativa (ver sección 4.4).

Danaparoide de sodio también ha demostrado interferir con la interacción del anticuerpo antiplaquetario inducido por heparina y su diana, contribuyendo así a reducir potencialmente la activación plaquetaria.

Eficacia clínica y seguridad

Las siguientes secciones resumen la experiencia clínica notificada sobre el uso de danaparoide de sodio en pacientes con TIH (u otra forma de intolerancia a la heparina) en situaciones clínicas específicas. Los datos se basan en los resultados clínicos de pacientes tratados con danaparoide de sodio en ensayos clínicos, un programa de uso compasivo, los datos de las búsquedas bibliográficas y los datos de notificaciones de AAG espontáneas.

- Insuficiencia renal que precisa de tratamiento con un circuito extracorpóreo.

**Hemodiálisis renal intermitente:*

La experiencia clínica con danaparoide de sodio en la hemodiálisis intermitente se basa en 232 casos. En general, los pacientes recibieron una inyección intravenosa rápida de 3750 U justo antes de cada una de las dos hemodiálisis. Para evitar la acumulación de actividad anticoagulante, se ajustó la dosis conforme a los niveles plasmáticos de anti-Xa prediálisis. Durante la diálisis, el nivel plasmático de anti-Xa se mantuvo entre 0,5 y 0,8 U anti-Xa/ml. Tras 3-5 diálisis, las dosis prediálisis se mantuvieron constantes.

**Tratamiento renal sustitutivo continuo (hemofiltración, hemodiálisis):*

La experiencia clínica con danaparoide de sodio en el TRS se basa en 106 casos clínicos. Se utilizó una pauta posológica continua tal como se describe para el tratamiento de la trombosis (ver sección 4.2 “Tratamiento de trastornos tromboembólicos”). Si la vida útil del hemofiltro se vio seriamente acortada por la aparición de coágulos durante el tratamiento con heparina previo, la tasa de la perfusión de mantenimiento debió ser mayor (hasta 600 U/h durante 4 horas) durante las primeras horas de la misma.

- *Dosis de irrigación:*

Según 14 casos en los que se utilizó danaparoide de sodio para irrigar las vías intravasculares/puertos de acceso, se utilizaron 5-10 ml de una solución de una ampolla (=750 U) de danaparoide de sodio diluido en 50 ml de solución salina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos se basan principalmente en la cinética de las actividades anticoagulantes relevantes de danaparoide de sodio, ya que no se dispone de métodos de análisis químicos específicos.

En modelos animales, la evolución temporal de la actividad inhibidora de la generación de trombina y las actividades antitrombóticas de danaparoide de sodio guardaban una estrecha relación, aunque la forma más sencilla de medición es el efecto en la actividad plasmática anti-Xa, de ahí su uso para fines de monitorización.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de danaparoiide de sodio, tal como se calcula a partir de su efecto en la actividad plasmática anti-Xa, tras la administración subcutánea, se aproxima al 100 %. En los seres humanos, el tiempo hasta alcanzar los niveles de actividad plasmática anti-Xa pico es de aproximadamente 4-5 horas. Los niveles en estado estacionario de la actividad plasmática anti-Xa suelen alcanzarse al cabo de 4-5 días de administración. Si se miden mediante la actividad inhibidora de la generación de trombina, los niveles en estado estacionario se alcanzan antes (es decir, en un plazo de 1-2 días).

Eliminación

Las semividas de eliminación de las actividades inhibidora de la generación de trombina y anti-Xa de aproximadamente 25 horas y 7 horas, respectivamente, tras la administración subcutánea e intravenosa, son independientes de la dosis, edad y sexo.

Danaparoiide de sodio se elimina principalmente por excreción renal, y los experimentos con animales sugieren que el hígado no participa en su metabolismo.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave, la semivida de eliminación de la actividad plasmática anti-factor Xa se prolonga (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogéno del danaparoiide de sodio. La transferencia placentaria de la sustancia fue mínima en la cobaya.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Sulfito de sodio
- Cloruro de sodio
- Agua para preparaciones inyectables
- Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso de danaparoiide de sodio diluido en líquidos de perfusión habituales durante un máximo de 48 horas a 15-25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No refrigerar o congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja con diez ampollas de vidrio de 1ml que contienen 750 U anti-factor Xa (0,6 ml) de danaparoide de sodio por ampolla (1250 U anti-factor Xa/ml).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Danaparoide de sodio es compatible con y, por tanto, puede añadirse, a las perfusiones de solución salina (0,9 %), glucosa (5 %), solución glucosalina, solución de Ringer y solución de lactato de Ringer.

Se recomienda desechar el producto cuando su aspecto visual haya cambiado o cuando el envase esté dañado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2021