

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Certoparina Viatrix 3.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada con 0,3 ml de solución inyectable contiene:

Certoparina sódica 3.000 UI anti-Xa (basado en el patrón BRP para el ensayo de actividad de heparinas de bajo peso molecular).

Certoparina sódica se produce a partir de la mucosa intestinal porcina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente y de color amarillo parduzco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis primaria peri- y posoperatoria de la trombosis venosa profunda en pacientes con riesgo tromboembólico medio (p ej., cirugía general) o alto (p ej., cirugía ortopédica).

Profilaxis primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes con ictus isquémico agudo.

Profilaxis de episodios tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos con mayor riesgo de ETV y en casos de inmovilización por enfermedad aguda como, por ejemplo, una enfermedad respiratoria aguda, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda, enfermedad gastrointestinal o enfermedad neurológica.

Anticoagulación en el circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tromboprofilaxis peri- y posoperatoria

Inyectar todo el contenido de una jeringa precargada por vía subcutánea 1-2 horas antes de iniciar la cirugía y, a partir del día 1 después de la cirugía, inyectar todo el contenido de una jeringa precargada una vez al día con un intervalo de 24 horas.

Pacientes con accidente cerebrovascular y tromboprofilaxis en pacientes no quirúrgicos:

Se debe inyectar una jeringa precargada una vez al día en los pacientes no quirúrgicos o que hayan sufrido un accidente cerebrovascular.

Anticoagulación en la hemodiálisis

Certoparina se administra por vía intravenosa al inicio de la diálisis como una dosis única.

La dosis se debe ajustar individualmente para cada paciente.

La dosis inicial recomendada es de 3.000 UI.

Si la anticoagulación no es suficiente, la dosis se puede optimizar conforme a la siguiente tabla:

Inyección intravenosa rápida	Perfusión (hasta 1 hora antes de terminar la diálisis) en la vía arterial	Dosis total para un periodo de diálisis de 4 horas
3.000 UI	-	3.000 UI
3.600 UI	-	3.600 UI
4.200 UI	-	4.200 UI
3.000 UI	600 UI/hora	4.800 UI
3.600 UI	600 UI/hora	5.400 UI
4.200 UI	600 UI/hora	6.000 UI

Tras finalizar la optimización, se debe administrar la misma dosis de certoparina que se ha ajustado individualmente en las sesiones de diálisis posteriores.

Insuficiencia renal

Para los pacientes con insuficiencia renal, ver las secciones 4.4 y 5.2.

Insuficiencia hepática

Solo se dispone de información clínica limitada para los pacientes con insuficiencia hepática, por lo que la profilaxis de certoparina sódica 3.000 UI se debe administrar con especial precaución.

La profilaxis con certoparina sódica 3.000 UI está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica con el uso de la profilaxis con certoparina sódica 3.000 UI en niños.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Tromboprofilaxis peri- y posoperatoria, pacientes con accidente cerebrovascular y tromboprofilaxis en pacientes no quirúrgicos

Certoparina sódica se inyecta por vía subcutánea, generalmente en la zona del abdomen. Para administrar la inyección se debe formar un pliegue cutáneo entre el ombligo y la cresta ilíaca (no pellizcar) e introducir toda la aguja verticalmente sin aspirar. En casos excepcionales, la inyección subcutánea también se puede administrar en otros sitios de inyección.

Las gotas que pudieran quedar adheridas a la aguja de inyección se deben sacudir antes de la inyección, puesto que una lixiviación de la solución inyectable en el canal de punción podría provocar hematomas superficiales o, en raros casos, una irritación alérgica local.

El sistema de seguridad automático de las jeringas de seguridad de certoparina sódica se ha diseñado para evitar lesiones accidentales tras la inyección. El sistema de seguridad se activa automáticamente al terminar de administrar la inyección, en cuanto se inyecta todo el contenido de la jeringa. A continuación, la jeringa y la aguja se retraen automáticamente dentro del sistema de seguridad.

Anticoagulación en la hemodiálisis

Certoparina se administra por vía intravenosa al inicio de la diálisis como una dosis única. La inyección intravenosa rápida se puede suplementar con una perfusión de 600 UI/hora en la vía arterial.

Duración del tratamiento

Tromboprolifaxis peri- y posoperatoria

En los pacientes quirúrgicos, la certoparina sódica se debe administrar después de la cirugía durante 7-10 días.

Nota:

En los pacientes con riesgo tromboembólico preoperatorio alto (cirugía ortopédica en los miembros inferiores), se recomienda una profilaxis farmacológica durante 28-35 días.

Pacientes con accidente cerebrovascular

En los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular, la duración del tratamiento es de 12-16 días.

Tromboprolifaxis en pacientes no quirúrgicos

Se debe continuar el tratamiento mientras exista un mayor riesgo tromboembólico (durante un promedio de 9 hasta 20 días).

Anticoagulación durante la hemodiálisis

Para la anticoagulación durante la hemodiálisis, la certoparina sódica se sigue utilizando mientras se administre el tratamiento con diálisis.

Nota

Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. Por tanto, se deben seguir unas instrucciones posológicas e instrucciones de uso específicas para cada caso individual.

4.3. Contraindicaciones

Certoparina sódica no se debe administrar en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes actuales o conocidos de trombocitopenia inmunológica inducida por heparina (tipo II).
- Diátesis hemorrágica conocida (defectos hemostáticos congénitos, coagulación intravascular diseminada, deficiencia del factor de coagulación, trombocitopenia grave).
- Presencia de neoplasia maligna con riesgo elevado de hemorragia.
- Episodios hemorrágicos agudos o recientes (p. ej., hemorragia gastrointestinal, hemorragia genitourinaria visible macroscópicamente u otras hemorragias anormales).
- Ictus hemorrágico u otra hemorragia intracraneal agudos, recientes o sospecha de ello.
- Pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular que van a someterse a un tratamiento trombolítico.

- Antecedentes agudos o conocidos de enfermedad intracraneal (p. ej., malformaciones arteriovenosas o aneurisma cerebral).
- Úlceras gastrointestinales.
- Lesiones recientes —o procedimientos quirúrgicos— en el sistema nervioso central o en los ojos u oídos.
- Hipertensión arterial grave y no controlable.
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).
- Endocarditis.
- Retinopatía vascular, hemorragia vítrea u otra hemorragia intraocular.
- Mujeres durante el parto que reciban anestesia epidural.
- Aborto espontáneo o provocado inminentes.

En los pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular, se debe descartar un ictus hemorrágico con un método adecuado (p. ej., con una tomografía computarizada) antes de administrar el tratamiento con certoparina sódica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Certoparina sódica no se puede utilizar indistintamente (unidad por unidad) con otras HBPM. Estos medicamentos difieren en sus procesos de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y eficacia y seguridad clínicas. Esto da lugar a diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p. ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se debe prestar especial atención y cumplir con las instrucciones de uso específicas para cada especialidad farmacéutica.

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.

Certoparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

Certoparina sódica se debe utilizar con mucha precaución en los siguientes casos:

- Trombocitopenia o alteraciones en la función plaquetaria.
- Insuficiencia hepática. Dado que los datos clínicos en los pacientes son limitados, certoparina sódica se debe administrar con especial cuidado. Certoparina sódica está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).
- Alteraciones en la función pancreática.
- Cálculos renales o ureterales.
- Tratamiento concomitante con anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios (p. ej., ticlopidina, clopidogrel) o antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., AAS), puesto que se ha observado un mayor riesgo hemorrágico en pacientes que reciben tratamiento concomitante con AINE o antiagregantes plaquetarios.
- Uso concomitante de medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero. Se debe controlar el nivel de potasio en suero en los pacientes de riesgo (p. ej., por la diabetes mellitus, la insuficiencia renal o el uso de medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero) durante la administración de certoparina.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m²).

La profilaxis con certoparina sódica 3.000 UI se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Es necesario controlar la actividad anti-Xa durante la profilaxis con certoparina. Se requiere una supervisión constante para detectar posibles signos de hemorragia en el cuadro clínico y/o en las pruebas analíticas (p. ej., disminución de la hemoglobina).

Se han notificado casos de necrosis cutánea y vasculitis cutánea con HBPM, lo que debería llevar a la suspensión inmediata del tratamiento.

Antes de administrar el tratamiento con certoparina sódica, se debe aclarar cualquier tendencia de coagulación sanguínea anormal preexistente. Todos los signos de hemorragia durante el tratamiento con certoparina sódica se deben vigilar estrechamente, a fin de adoptar las medidas necesarias.

Hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, se puede producir una hemorragia en cualquier parte del cuerpo. Si se produce una hemorragia, se debe investigar su origen y administrar el tratamiento adecuado. Certoparina, como ocurre con cualquier tratamiento anticoagulante, se debe utilizar con precaución cuando se den condiciones que puedan causar un mayor riesgo de hemorragia como, por ejemplo:

- deterioro de la hemostasia;
- antecedentes de úlcera péptica;
- ictus isquémico reciente;
- hipertensión arterial grave;
- retinopatía diabética reciente;
- cirugía oftalmológica o neurológica;
- sospecha de tumor intracraneal con diátesis hemorrágica;
- uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.5).

Debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas, que puede dar lugar a signos de déficit neurológico y paraplejia, certoparina sódica se debe utilizar con precaución y tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo individual (y solo con la dosis recomendada para la profilaxis peri- y posoperatoria) en pacientes que se someten a una punción lumbar o reciben anestesia raquídea/epidural. En tales casos, debe transcurrir un intervalo de tiempo no inferior a 10-12 horas entre la inyección de certoparina sódica y la colocación/retirada de la sonda raquídea o epidural. El riesgo de hematoma raquídeo/epidural aumenta con el uso de sondas permanentes, una punción repetida o traumática y con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la coagulación sanguínea (p.ej., AINE, antiagregantes plaquetarios u otros anticoagulantes). Los pacientes deben someterse a un seguimiento neurológico minucioso tras el procedimiento anestésico epidural, en el que se prestará especial atención a los déficits motores o sensoriales persistentes.

No se dispone de experiencia para la profilaxis primaria en accidente cerebrovascular en pacientes con un peso corporal inferior a 55 kg.

Se dispone de poca experiencia en el uso de certoparina sódica en la hemodiafiltración y con el uso de membranas de bajo flujo. No se dispone de experiencia con el uso de certoparina sódica en la hemofiltración.

Debido al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, se debe controlar periódicamente el recuento plaquetario durante el tratamiento con certoparina sódica (ver sección 4.8). Se recomienda controlar los recuentos plaquetarios:

- antes de iniciar la administración de certoparina;
- el día 1 tras el inicio de la administración de certoparina;
- periódicamente cada 3-4 días durante el tratamiento; y
- al terminar la administración de certoparina.

Asimismo, se debe examinar a los pacientes por si presentan signos clínicos de TIH y, si presentan alguno, se deben llevar a cabo pruebas de TIH específicas, suspender inmediatamente el tratamiento con certoparina y cambiar el tratamiento del paciente a otro anticoagulante no heparínico.

Certoparina Viatrix contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por jeringa precargada.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que ocurre con el uso de la heparina no fraccionada, no se pueden descartar las siguientes interacciones:

- Efecto potenciado (p. ej., mayor diátesis hemorrágica) por sustancias que afectan a la coagulación sanguínea (p. ej., ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, dipiridamol, anticoagulantes orales (p. ej., antagonistas de la vitamina K como warfarina o fenprocumon, y ACOD como apixabán, edoxabán, rivaroxabán y dabigatrán), inhibidores directos de la trombina (p. ej., hirudina y melagatrán/ximelagatrán), fibrinolíticos (alteplasa, estreptoquinasa, uroquinasa), fondaparinux, antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., fenilbutazona, indometacina, ketorolaco, diclofenaco), dextrano, probenecid, ácido etacrínico por vía IV y citostáticos.
- Efecto atenuado por antihistamínicos, preparaciones digitálicas, tetraciclinas, nicotina (abuso) y ácido ascórbico (vitamina C).
- Desplazamiento de fenitoína, quinidina, propranolol, benzodiazepinas y bilirrubina endógena de puntos de unión de proteínas plasmáticas.
- Unión de medicamentos alcalinos (p. ej., quinina) y atenuación de su efecto.
- El uso concomitante de certoparina con medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero requiere una supervisión médica especialmente cuidadosa (ver también la sección 4.4).
- La nitroglicerina administrada por vía intravenosa puede inducir una atenuación significativa del efecto de la heparina (reducción del TTPa). Tras la suspensión de la nitroglicerina se puede observar un aumento repentino del TTPa. En los pacientes que reciben una perfusión concomitante de nitroglicerina se debe controlar estrechamente el TTPa y ajustar la dosis de heparina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos relativos a certoparina en las mujeres embarazadas expuestas. Los estudios llevados a cabo durante el segundo y tercer trimestre del embarazo no sugieren traspaso placentario en el caso de la heparina de bajo peso molecular.

Los estudios en animales con otras heparinas de bajo peso molecular no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Por tanto, certoparina solo se debe utilizar en el embarazo si el beneficio esperado del tratamiento para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Durante el parto, la anestesia epidural está contraindicada para las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con anticoagulantes. Su uso también está contraindicado en casos de aborto espontáneo o provocado inminente (ver sección 4.3).

Lactancia

No se han realizado estudios suficientes sobre la posible transferencia de heparinas de bajo peso molecular a la leche materna, aunque un efecto anticoagulante en el lactante parece ser poco probable.

El riesgo potencial para el lactante se debe evaluar individualmente y compararlo con el beneficio para la madre lactante que recibe certoparina sódica.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos de certoparina en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales con otras heparinas de bajo peso molecular no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de certoparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia se utilizan para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes: >1/10

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $> 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes:	En función de la dosis, complicaciones hemorrágicas ocultas o manifiestas en varias zonas del cuerpo (especialmente en la piel, mucosas, heridas, tubo digestivo y aparato genitourinario). Se debe investigar la causa de dicha hemorragia e iniciar el tratamiento adecuado. Hematoma subcutáneo en el sitio de la inyección.
	Poco frecuentes:	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con valores plaquetarios entre $100.000/\mu\text{l}$ y $150.000/\mu\text{l}$ (por una activación plaquetaria transitoria). En estos casos, no se suelen producir complicaciones. Por tanto, se puede continuar el tratamiento. En pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular se puede producir una hemorragia cerebral parenquimatosa.
	Raras:	Trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con valores plaquetarios muy por debajo de $100.000 \mu\text{l}$ o una disminución rápida a menos del 50 % del valor inicial. En los pacientes no sensibilizados, la disminución plaquetaria suele empezar 6-14 días después del inicio del tratamiento o, a veces, al cabo de unas horas en los pacientes sensibilizados. Esta forma grave de trombocitopenia se puede asociar a una trombosis/tromboembolia venosa y arterial, coagulación intravascular diseminada, posible necrosis cutánea en el sitio de la inyección, petequias, púrpura y melena. Al mismo tiempo, el efecto anticoagulante de la heparina puede verse reducido (tolerancia a la heparina). En tales casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con certoparina. Se debe informar a los pacientes que ya no pueden tomar medicamentos con heparina, ni siquiera en el futuro. <i>Para obtener más información sobre el control de los recuentos plaquetarios, ver sección 4.4.</i>
Trastornos del sistema	Raras:	Reacciones alérgicas con síntomas como prurito, eritema, urticaria, angioedema, erupción cutánea, náuseas, vómitos,

inmunológico		aumento de la temperatura, cefalea e hipotensión arterial
	Muy raras:	Reacciones anafilácticas con lesiones cutáneas exantemáticas, disnea, broncoespasmo e hipotensión arterial e incluso choque
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes:	Aumento de la concentración de potasio en suero
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes:	Aumento leve de los valores de las enzimas hepáticas. Esto es reversible una vez suspendido el tratamiento y no es clínicamente relevante.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes:	Eritema
	Poco frecuentes:	Picazón en la piel, petequias y necrosis cutánea
	Muy raras:	Alopecia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes:	Irritación en el sitio de la inyección
	Poco frecuentes:	Hemorragia leve en el sitio de la inyección
Exploraciones complementarias	Al igual que ocurre con la heparina no fraccionada, la certoparina puede arrojar resultados falsos en las pruebas químicas clínicas: <ul style="list-style-type: none"> - Falsos positivos en niveles bajos de colesterol en suero. - Falsos positivos en niveles altos de T₃ y T₄ en pacientes sin ayuno. - Falsos positivos en niveles altos de azúcar en sangre (aumento de hasta un % de 30 mg). - Falsas lecturas en las pruebas de bromosulfaleína. 	

En casos aislados se pueden producir reacciones adversas similares a las observadas durante el tratamiento con la heparina no fraccionada como, por ejemplo, acidosis, osteoporosis, priapismo, hipotensión arterial y bradicardia.

Asimismo, en los pacientes no quirúrgicos con movilidad reducida, la incidencia de estreñimiento, insomnio, hipopotasiemia y náuseas fue frecuente. Estos fenómenos también se observaron con la heparina no fraccionada y coinciden con la sintomatología propia de los pacientes de edad avanzada inmovilizados que se han examinado.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de una sobredosis suelen ser las hemorragias, principalmente en la piel y las mucosas, las heridas, el tubo digestivo y el aparato genitourinario (epistaxis, hematuria, melena, hematoma y petequias). La hipotensión arterial, una disminución en el hematocrito u otros síntomas pueden ser signos de una hemorragia oculta.

Si se produce una hemorragia, se debe suspender el tratamiento con certoparina en función de la gravedad de la hemorragia y el riesgo de trombosis, o se debe reducir la dosis tras determinar la actividad plasmática anti-Xa o realizar un Hep-Test®.

Las hemorragias menores raramente requieren un tratamiento específico. Únicamente se debe considerar la administración de protamina en los casos graves, puesto que un exceso de protamina ejerce un efecto anticoagulante y puede provocar reacciones anafilácticas.

Para 200 UI anti-Xa de certoparina se debe considerar la administración de 100 UI anti-heparina de cloruro de protamina.

1.500 UI de cloruro de protamina administradas por vía intravenosa pueden revertir inmediata y completamente los efectos anticoagulantes de 3.000 UI de certoparina sódica en el TTPa, tiempo de trombina y tiempo de hemorragia; sin embargo, el efecto inhibitor de certoparina sódica sobre el factor Xa solo se neutraliza en un 50 % aproximadamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antitrombótico, heparina de bajo peso molecular, código ATC: B01A B13

Certoparina sódica es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

Certoparina sódica es una heparina de bajo peso molecular con un peso molecular medio de 4.200 a 6.200 daltons, que se obtiene mediante la despolimerización de la heparina no fraccionada. Difiere de la heparina no fraccionada por una relación de actividad anti-Xa/anti-IIa significativamente mayor (media: aproximadamente 2,2). Ejerce, principalmente a través de la formación de complejos con antitrombina, un potente efecto inhibitor sobre el factor Xa (aproximadamente 100 UI anti-Xa/mg), mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) solo se ve ligeramente afectado. Con las dosis utilizadas para la profilaxis (3.000 UI anti-Xa diarias), las pruebas de coagulación estándar se ven afectadas de manera insignificante. Sin embargo, no existe una correlación directa automática entre la actividad anti-Xa y la eficacia antitrombótica.

Estudios clínicos

Como parte de un estudio multicéntrico, con doble enmascamiento, aleatorizado y de comparación de grupos paralelos (estudio PROTECT), certoparina sódica (1 × 3.000 UI/día) se comparó con la heparina convencional (no fraccionada) (3 × 5.000 UI/día) en el campo de la neurología entre 545 pacientes ingresados encamados con ictus isquémico agudo. La dosis de certoparina se seleccionó sobre la base de un

estudio de búsqueda de dosis anterior (estudio TOPAS), en el cual se demostró que 1×3.000 UI/día era segura en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. El criterio de valoración principal estaba compuesto por la incidencia de trombosis venosa profunda proximal en la pierna, la incidencia de embolia pulmonar sintomática y la mortalidad por trombosis venosa. En todos los pacientes se realizó una ecografía para detectar trombosis venosa profunda en la pierna en la exploración inicial, el día 4, los días 7-8 y tras completar el tratamiento con el medicamento del estudio. Todas las ecografías se evaluaron a nivel central. Los pacientes con ictus hemorrágico fueron excluidos del estudio (tal como evidenció la tomografía computarizada [TC]). Al final del periodo de tratamiento (12-16 días) se demostró que la certoparina era no inferior a la heparina no fraccionada. En el caso de certoparina, el criterio de valoración combinado se produjo en el 7,0% de los pacientes, en comparación con el 9,7% para la heparina no fraccionada (límite inferior del intervalo de confianza del 95% $-7,6\%$, $p = 0,0011$). Durante el periodo de tratamiento se produjeron complicaciones hemorrágicas en 10 pacientes de cada grupo (3,7%). Dichas complicaciones hemorrágicas se clasificaron como importantes (1,8%) en 5 pacientes que recibieron heparina no fraccionada. Por el contrario, las complicaciones hemorrágicas importantes solo se produjeron en 3 pacientes del grupo de certoparina (1,1%).

Para la profilaxis de los episodios tromboembólicos venosos (ETV) en los pacientes no quirúrgicos con movilidad reducida por una enfermedad aguda, certoparina sérica (3.000 UI anti-Xa una vez al día) se comparó con heparina no fraccionada (HNF, 5.000 UI tres veces al día) durante un periodo de tratamiento de 8 a 20 días en un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico (CERTIFY) llevado a cabo en 3.239 pacientes. El criterio de valoración principal estaba compuesto por la trombosis venosa profunda (TVP) proximal, la embolia pulmonar sintomática y la muerte asociada a tromboembolismo venoso. El estudio incluyó a pacientes hospitalizados y gravemente enfermos con diagnósticos de enfermedad infecciosa, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria aguda, enfermedad gastrointestinal, enfermedad neurológica, enfermedad metabólica y enfermedad maligna. En el caso de certoparina sódica, el criterio de valoración combinado se produjo en el 3,94% de los pacientes, en comparación con el 4,52% para la HNF (límite inferior del intervalo de confianza del 95% $-2,38\%$, $p = 0,0001$). La mayoría de los acontecimientos fueron TVP proximal con una incidencia del 3,6% para certoparina sódica y del 4,3% para la HNF. La aparición de hemorragias importantes fue menos frecuente con certoparina sódica que con la HNF (0,4% frente al 0,6%). La frecuencia de las hemorragias (leves e importantes) fue significativamente menor con certoparina sódica que con la HNF (3,2% frente al 4,6%, $p < 0,05$).

En un estudio multicéntrico, prospectivo y sin enmascamiento de 8 semanas de duración (MEMBRANE), se investigó la eficacia, seguridad y farmacocinética de certoparina como anticoagulante en el circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis en 109 pacientes ambulatorios que precisaron diálisis (2-3 sesiones de diálisis a la semana).

La dosis se determinó según la pauta establecida en la sección 4.2.

Como criterio de valoración principal se investigó la proporción de diálisis satisfactorias en la semana 8, con una diferenciación de satisfactoria/no satisfactoria basada en una evaluación visual del tubo/colector de burbujas y la cámara de diálisis mediante un sistema de puntos. En este estudio se demostró que la certoparina se puede utilizar con seguridad y de forma eficaz como anticoagulante en la hemodiálisis. Se obtuvo una diálisis satisfactoria en el 98% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, esto se alcanzó con dosis en bolo de 3.000 UI o 3.600 UI de certoparina. La dosis no fue dependiente del peso corporal. No se produjo acumulación de certoparina. No se observaron complicaciones hemorrágicas importantes en un total de 2.725 sesiones de diálisis. En el 3% de las sesiones de diálisis se produjo un tiempo de compresión prolongado.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de certoparina fueron determinados tras la medición de la actividad plasmática anti-Xa. Tras la medición, certoparina administrada por vía subcutánea se absorbe rápidamente, y la actividad anti-Xa alcanza su máximo tras 2-4 horas. Se determinó que la vida media de la inhibición del factor Xa fue de 4,3 horas (valor medio en 12 sujetos), mientras que el valor medio para la heparina no fraccionada (12 sujetos), fue de 2,2 horas.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre la farmacocinética de certoparina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad subcrónica y aguda en varias especies de animales muestran que la tolerabilidad de una dosis alta de certoparina sérica viene solo limitada por el efecto anticoagulante.

Toxicidad aguda

Los valores aproximados de la DL₅₀ en ratones y ratas equivalen a 200-500 veces la dosis única en humanos.

Toxicidad crónica

En los estudios de toxicidad subaguda en ratas y perros durante 4 semanas con dosis equivalentes a 30 veces la dosis en humanos, no se observaron efectos tóxicos sistémicos relevantes; las investigaciones histopatológicas no mostraron cambios relacionados con la sustancia.

No se realizaron estudios de toxicidad crónica exhaustivos en vista de la duración propuesta de la administración de 7 a 10 días y según la amplia experiencia clínica con Embolex, que contenía la misma dosis de principio activo como componente.

En un estudio de 6 meses de duración en perros se observó osteopenia leve con un fragmento de heparina sódica.

Potencial mutagénico y tumorigénico

En los estudios *in vitro* sobre efectos genotóxicos no se observaron indicios de potencial mutagénico.

No se han realizado estudios para investigar el potencial tumorigénico.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con certoparina sódica. Los estudios en animales con otras heparinas de bajo peso molecular en ratas y conejos no mostraron indicios de potencial teratógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

15 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas con 0,3 ml de solución inyectable cada una de vidrio transparente de tipo I (Ph.Eur.) con un émbolo de goma de clorobutilo y una aguja insertada, un protector de aguja de goma de estireno-butadieno y un sistema de seguridad automático.

Envases con 2 jeringas precargadas

Envases con 10 jeringas precargadas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88782

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

Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>