

## 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 Viatriis 8.000 UI/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada con 0,8 ml de solución inyectable contiene:

Certoparina sódica 8.000 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

Tratamiento de la trombosis venosa profunda.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Certoparina sódica se inyecta por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas). En cada ocasión se administra todo el contenido de una jeringa precargada (8.000 UI anti-Xa).

##### Duración del tratamiento

El tratamiento con certoparina sódica debe durar de 10 a 14 días aproximadamente. Al mismo tiempo, la administración con anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K) se inicia entre el séptimo y décimo día de tratamiento. El tratamiento con certoparina sódica se debe continuar hasta que se alcance un valor de INR de 2-3 durante al menos dos días consecutivos.

##### *Insuficiencia renal*

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

##### *Insuficiencia hepática*

Se dispone de información clínica limitada para los pacientes con insuficiencia hepática, por lo que el tratamiento con certoparina sódica 8.000 UI se debe administrar con especial precaución.

El tratamiento con certoparina sódica 8.000 UI está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3.

#### *Población pediátrica*

No se dispone de experiencia clínica en el uso de certoparina sódica 8.000 UI en niños.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### **Forma de administración**

Certoparina sódica se inyecta por vía subcutánea, generalmente en la zona del abdomen. Si es necesario, la inyección subcutánea también se puede administrar en otros sitios (p. ej., cara externa del muslo). No es necesario eliminar las pequeñas burbujas de aire tras la retirada del protector de la aguja. Las gotas que pudieran quedar adheridas a la aguja de inyección se deben sacudir antes de la inyección; de lo contrario, se podrían producir hematomas superficiales o, en raros casos, una irritación alérgica local.

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. El pliegue cutáneo se debe sujetar firmemente durante la inyección subcutánea.

Certoparina sódica no se debe administrar por vía intramuscular.

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.

#### 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.
- Administración concomitante de anestesia raquídea, peridural, epidural o punción lumbar.

- 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.

Dado que los datos en los pacientes con un peso corporal inferior a 60 kg son escasos y que, además, se ha observado un mayor riesgo de hemorragia, se debe vigilar con especial atención a estos pacientes.

Certoparina sódica se debe utilizar con mucha precaución en los pacientes que presentan:

- Alteraciones en la función plaquetaria o trombocitopenia.
- En los pacientes con insuficiencia hepática, la experiencia clínica es limitada y, por tanto, 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.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Tratamiento concomitante con anticoagulantes orales, ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros antiagregantes plaquetarios, puesto que se ha observado una mayor diátesis hemorrágica durante el 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 sódica.

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

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, certoparina sódica se debe administrar con precaución, puesto que se ha observado un aumento de la diátesis hemorrágica en estos pacientes.

- La profilaxis con certoparina sódica 8.000 UI se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 5.2). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan signos y/o valores analíticos indicativos de hemorragia (p. ej., disminución de los niveles de hemoglobina). Se recomienda ajustar la dosis individualmente en función de los ensayos de valoración anti-Xa (a partir del segundo día de tratamiento). Durante el tratamiento con certoparina, los niveles máximos anti-Xa deben oscilar entre 0,4 y 1,1 UI anti-Xa/ml.

En los pacientes con un mayor riesgo de episodios tromboembólicos recurrentes (con factores de riesgo como, por ejemplo, trombosis o embolia pulmonar y enfermedad neoplásica previas), la experiencia clínica es limitada. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes por si presentan episodios o hemorragias recurrentes.

Antes del tratamiento con certoparina sódica, se debe aclarar cualquier anomalía de coagulación sanguínea preexistente. Se deben vigilar estrechamente los signos de hemorragia durante el tratamiento con certoparina sódica, de modo que, en caso necesario, se instauren medidas correctoras (ver también la sección 4.9).

### 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 trombocitopenia inducida por heparina, se debe controlar periódicamente el recuento plaquetario durante la administración del 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 se pueden descartar las siguientes interacciones con la certoparina:

- Efecto potenciado por sustancias que afectan directa o indirectamente a la coagulación sanguínea (p. ej., anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K como warfarina o fenprocumon, y ACOD como apixabán, edoxabán, rivaroxabán y dabigatrán), ácido acetilsalicílico, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina (p. ej., hirudina y melagatrán/ximelagatrán), fondaparinux y fibrinolíticos (alteplasa, estreptoquinasa, uroquinasa).
- Efecto potenciado por varios antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., fenilbutazona, indometacina, ketorolaco, diclofenaco).
- Efecto potenciado por dextrano, probenecid, ácido etacrínico por vía IV y citostáticos.
- Efecto atenuado por antihistamínicos, preparaciones digitálicas, tetraciclinas, ácido ascórbico (vitamina C) y nicotina (abuso).
- Desplazamiento de fenitoína, quinidina, propranolol, benzodiazepinas y bilirrubina endógena de los sitios de unión a 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 precisa de 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 ( $\geq 1/10$ )

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)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la	Frecuentes:	Con frecuencia y en función de la dosis, se debe anticipar el

sangre y del sistema linfático		inicio de las 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. Se han notificado hemorragias importantes con poca frecuencia (0,8% frente al 2,1% con la heparina no fraccionada), incluida la hemorragia muscular o retroperitoneal.
	Poco frecuentes:	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con valores plaquetarios entre 100.000/ $\mu$ l y 150.000/ $\mu$ l (por una activación plaquetaria transitoria). En estos casos, no se suelen producir complicaciones. Por tanto, se puede continuar el tratamiento.
	Raras:	Trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con valores plaquetarios muy por debajo de 100.000/ $\mu$ 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 vasculares	Poco frecuentes:	Hipertensión arterial
Trastornos del sistema inmunológico	Raras:	Reacciones de hipersensibilidad en el sitio de la inyección o por todo el cuerpo (p. ej., reacciones cutáneas alérgicas con hinchazón, prurito o erupción cutánea, erupción alérgica)
	Muy raras:	Reacciones anafilácticas 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	Muy frecuentes:	Aumento de las transaminasas en más de 2 veces y, a menudo, 3 veces el límite superior de la normalidad. Este aumento de las enzimas hepáticas suele ser reversible una vez suspendido el tratamiento y generalmente 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"><li>- Falsos positivos en niveles bajos de colesterol en suero.</li><li>- Falsos positivos en niveles altos de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> en pacientes sin ayuno.</li><li>- Falsos positivos en niveles altos de azúcar en sangre (aumento de hasta un % de 30 mg).</li><li>- Falsas lecturas en las pruebas de bromosulfaleína.</li></ul>
--	---

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.

#### 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.

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 (Harenberg *et al.*, *Herz/Kreislauf* 18 (1986), 578–581).

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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agente antitrombótico, 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/>

#### Efectos farmacodinámicos

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. Con las dosis terapéuticas (8.000 UI anti-Xa de certoparina sódica cada 12 horas) se produce una prolongación del tiempo de coagulación en el Heptest o un aumento de la actividad plasmática anti-Xa (determinado por un sustrato cromogénico). Sin embargo, no suele ser necesario controlar la coagulación.

### Estudios clínicos

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento (NMH-TH-4), 1.220 pacientes con trombosis venosa profunda proximal aguda recibieron tratamiento con certoparina sódica o heparina no fraccionada. Certoparina sódica se inyectó por vía subcutánea a una dosis fija, independiente del peso corporal, de 8.000 IU anti-Xa dos veces al día durante 10-14 días; a partir del séptimo día de tratamiento, todos los pacientes también recibieron un derivado cumarínico. En el grupo de control, los pacientes fueron tratados durante 5-8 días con heparina no fraccionada (bolo + perfusión con TTPa controlado); los derivados cumarínicos se administraron desde el día 1. En ambos grupos de tratamiento, la anticoagulación oral se ajustó a un INR de entre 2,0 y 3,0 y se prolongó durante 6 meses. El criterio de valoración principal fue la incidencia de episodios tromboembólicos recurrentes (trombosis, embolia pulmonar o muerte por ETV). Aproximadamente un 65% de los pacientes de ambos grupos recibieron pretratamiento con heparina no fraccionada 24 horas antes de la aleatorización. Al final del periodo de seguimiento de 6 meses, se demostró que certoparina sódica era no inferior a la heparina no fraccionada en la prevención de episodios tromboembólicos recurrentes. En el caso de certoparina sódica, se notificaron complicaciones tromboembólicas en un 3,8%, en comparación con un 4,3% para la heparina no fraccionada (límite inferior del intervalo de confianza del 97,5%: -1,89%). Durante el periodo de tratamiento, se produjeron complicaciones hemorrágicas en el 3,0% de los pacientes del grupo de certoparina (incluido un 1,0% de hemorragias importantes), en comparación con el 4,0% en el grupo de control de la heparina no fraccionada (incluido un 1,2% de hemorragias importantes).

En un estudio anterior (NMH-TH-3), la tasa de episodios después de 6 meses era de 5,7% en el grupo de certoparina y de 10,6% en el grupo de heparina no fraccionada. Las tasas de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento fueron del 2,6% en el grupo de certoparina y del 5,9% en el grupo de heparina no fraccionada.

Certoparina se puede administrar para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar. Un análisis de subgrupos *a posteriori* de los estudios NMH-TH-4 y NMH-TH-3 mostró, tanto después del tratamiento inicial como en el periodo de seguimiento de 6 meses, que no había diferencias numéricamente relevantes entre certoparina y la heparina no fraccionada en la prevención de episodios tromboembólicos en el grupo de pacientes con embolia pulmonar concomitante en el momento de la inclusión en el estudio. Del mismo modo, no hubo indicios estadísticamente significativos que sugirieran que la eficacia y tolerabilidad relativas de certoparina frente a la heparina no fraccionada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda en la pierna en pacientes con embolia pulmonar fueran diferentes a las observadas en los pacientes sin embolia pulmonar.

No existe una correlación directa automática entre la actividad anti-Xa y le eficacia antitrombótica.



Asimismo, no es posible realizar una simple comparación de dosis entre las diferentes preparaciones, puesto que la actividad biológica de las distintas heparinas de bajo peso molecular no se mide con pruebas estándar.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de certoparina fueron determinados tras la medición de la actividad plasmática anti-Xa mediante el sustrato cromogénico (S-2238) en plasma.

Tras la administración subcutánea de 8.000 UI anti-Xa de certoparina sódica dos veces al día, el efecto anti-Xa máximo medio de 1 UI/ml en estado estacionario se alcanza al cabo de 3-4 horas. La vida media de la inhibición del factor Xa es de  $4,2 \pm 1,1$  horas en los pacientes en estado estacionario. El volumen de distribución en pacientes en estado estacionario es de aproximadamente 6,5 litros.

El AUC puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal. Por este motivo, certoparina sódica se debe administrar con especial cuidado en estos pacientes (ver sección 4.4).

Las heparinas de bajo peso molecular se metabolizan principalmente en el hígado (desulfatación y despolimerización). Pequeñas cantidades de certoparina activa (aproximadamente en el 5% de los pacientes) se excretan a través de los riñones.

Se ha observado una pequeña acumulación (aproximadamente un 22 %) en los pacientes tras un uso repetido.

Un estudio que evaluaba la exposición anti-Xa tras la administración de certoparina se llevó a cabo en 12 voluntarios sanos ( $CrCl >90$  ml/min) y en 12 pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCl 15-29$  ml/min) a lo largo de 5 días de tratamiento de mantenimiento.

En este estudio, no se produjeron episodios hemorrágicos importantes con  $2 \times 8.000$  UI anti-Xa. Sin embargo, algunos de los pacientes con insuficiencia renal grave mostraron una mayor actividad anti-Xa con la administración de 8.000 UI anti-Xa de certoparina dos veces al día. Por tanto, certoparina se debe utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCl <30$  ml/min) y, en caso necesario, se debe reducir la dosis (ver sección 4.4). No se observó acumulación con la administración una vez al día.

A partir de estos datos, se estableció un modelo poblacional farmacocinético, con el cual se simuló el curso de los niveles plasmáticos a lo largo de un periodo de 14 días de conformidad con la duración recomendada del tratamiento con certoparina para la trombosis venosa profunda. Esto indicó que, en comparación con la administración continua de una vez al día, la administración de las primeras dos dosis de certoparina 8.000 UI cada 12 horas —con una administración una vez al día por la mañana a partir del segundo día de tratamiento— logró los primeros 2 días unos niveles plasmáticos medios algo más altos y, en estado estacionario, algo más bajos frente a los pacientes con riñones sanos. Durante el transcurso de la administración de una vez al día, las concentraciones máximas ( $C_{máx}$ ) para la población modelo se situaron en un rango objetivo terapéutico de 0,4 a 1,1 UI anti-Xa/ml, con unos niveles comparables en ambos grupos. Los niveles efectivos al final del intervalo de dosificación con esta pauta posológica en pacientes con enfermedad renal fueron menores que en el grupo de control que recibió una administración de dos veces al día.

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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

#### Toxicidad aguda

Los valores aproximados de la DL<sub>50</sub> en ratones y ratas equivalen a 250 veces y 90 veces, respectivamente, la dosis única utilizada para tratar la trombosis venosa profunda en los humanos.

#### Toxicidad crónica

Se produjeron hemorragias en los estudios de toxicidad subaguda en ratas y perros a lo largo de 4 semanas con dosis equivalentes a 6,6 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 10 a 14 días y según la amplia experiencia clínica con la profilaxis con certoparina sódica.

En un estudio de 6 meses de duración, 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

Certoparina sódica solo se debe administrar por inyección subcutánea y no debe mezclarse con otros medicamentos.

### 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

#### Naturaleza

Jeringas precargadas con 0,8 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.

### Contenido

Envase con 2 jeringas precargadas con un sistema de seguridad automático.

Envase con 10 jeringas precargadas con un sistema de seguridad automático.

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**

88783

### **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/>