

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Certoparina Mylan 3.000 UI soluzione iniettabile in siringa preriempita

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 siringa preriempita con 0,3 mL di soluzione iniettabile contiene:  
Certoparina sodica 3.000 UI anti-Xa  
(in base allo standard “eparina a basso peso molecolare per saggio BRP”).  
Certoparina Mylan è prodotta dalla mucosa intestinale suina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.  
Soluzione limpida, di colore marroncino-giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi primaria peri- e postoperatoria della trombosi venosa profonda in pazienti a rischio tromboembolico medio (ad es. chirurgia generale) o alto (ad es. chirurgia ortopedica).

Profilassi primaria di eventi tromboembolici venosi in pazienti con ictus ischemico acuto.

Profilassi di eventi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti non chirurgici ad aumentato rischio di TEV e in caso di immobilizzazione dovuta a malattia acuta, quale malattia respiratoria acuta, malattia cardiovascolare, malattia infettiva o infiammatoria acuta, malattia gastrointestinale o malattia neurologica.

Come anticoagulante nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Tromboprofilassi peri- e postoperatoria:*

Iniettare per via sottocutanea l'intero contenuto di una siringa preriempita 1-2 ore prima dell'inizio dell'intervento chirurgico, seguito dall'intero contenuto di una siringa preriempita una volta al giorno ogni 24 ore, a partire dal giorno 1 post-chirurgia.

*Pazienti con ictus e tromboprofilassi in pazienti non chirurgici:*

In pazienti con ictus e in pazienti non chirurgici, deve essere iniettata una siringa preriempita una volta al giorno.

*Come anticoagulante durante l'emodialisi:*

Certoparina è somministrata per via endovenosa all'inizio della dialisi come dose singola.

La dose deve essere regolata su base individuale per ogni paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 3.000 UI.

Se l'azione anticoagulante è insufficiente, la dose può essere ottimizzata in base alla seguente tabella:

Bolo	Infusione (fino a 1 ora prima della fine della dialisi) nella linea arteriosa	Dose totale per un periodo di dialisi di 4 ore
3.000 UI	-	3.000 UI
3.600 UI	-	3.600 UI
4.200 UI	-	4.200 UI
3.000 UI	600 UI/ora	4.800 UI
3.600 UI	600 UI/ora	5.400 UI
4.200 UI	600 UI/ora	6.000 UI

Al completamento dell'ottimizzazione, la dose di certoparina individualmente aggiustata deve essere mantenuta nelle successive sessioni di dialisi.

*Compromissione renale*

Per i pazienti con funzione renale compromessa, vedere paragrafo 4.4 e 5.2.

*Compromissione epatica*

Sono disponibili dati clinici limitati sull'utilizzo in pazienti con compromissione della funzione epatica e la profilassi con certoparina sodica 3.000 UI deve essere somministrata con particolare cautela.

La profilassi con certoparina sodica 3.000 UI è controindicata in pazienti con grave compromissione della funzione epatica. (Vedere paragrafo 4.3)

*Popolazione pediatrica*

Non vi è esperienza clinica sull'uso della profilassi con certoparina sodica 3.000 UI nei bambini.

*Anziani*

Non è necessario un aggiustamento della dose negli anziani.

Modo di somministrazione

*Tromboprofilassi peri- e postoperatoria, pazienti con ictus e tromboprofilassi in pazienti non chirurgici:*

La certoparina sodica viene iniettata per via sottocutanea, generalmente in una piega addominale. Per l'iniezione, rialzare una piega cutanea tra l'ombelico e la cresta iliaca (non stringere eccessivamente) e inserire l'ago verticalmente e completamente senza aspirazione. In via eccezionale, l'iniezione sottocutanea può anche essere somministrata in altre sedi.

Le gocce che aderiscono all'ago devono essere rimosse per scuotimento prima dell'iniezione, poiché l'eventuale penetrazione della soluzione iniettabile nel canale dell'iniezione può portare a contusione superficiale o, in rari casi, ad irritazione allergica locale.

Il sistema automatico di sicurezza delle siringhe di certoparina sodica è progettato per prevenire il verificarsi di danni accidentali dopo l'iniezione. Il sistema di sicurezza si attiva automaticamente alla fine dell'iniezione, non appena il contenuto della siringa è stato completamente iniettato. La siringa e l'ago si ritraggono poi automaticamente dentro il sistema di sicurezza.

*Come anticoagulante durante l'emodialisi:*

La certoparina è somministrata per via endovenosa all'inizio della dialisi come dose singola. La somministrazione in bolo può essere supplementata da un'infusione di 600 UI/ora nella linea arteriosa.

#### Durata del trattamento

*Tromboprolifassi peri- e postoperatoria:*

Nei pazienti chirurgici, la certoparina sodica deve essere somministrata dopo l'intervento per 7-10 giorni.

Nota:

Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico prima dell'intervento (chirurgia ortopedica agli arti inferiori), si raccomanda la profilassi farmacologica per 28-35 giorni.

*Pazienti con ictus*

Per i pazienti con ictus la durata del trattamento è di 12-16 giorni.

*Tromboprolifassi in pazienti non chirurgici*

Il trattamento deve essere proseguito fino a quando sia presente un aumentato rischio tromboembolico (di media da 9 a 20 giorni).

*Come anticoagulante durante l'emodialisi:*

Come anticoagulante durante l'emodialisi, la certoparina sodica viene usata per la durata della dialisi.

Nota:

Eparine a basso peso molecolare diverse non sono necessariamente equivalenti. Pertanto devono essere seguite le istruzioni di dosaggio specifiche e le indicazioni d'uso in ciascun caso individuale.

### **4.3 Controindicazioni**

La certoparina sodica non deve essere usata nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Anamnesi attuale o pregressa di trombocitopenia immune indotta da eparina (tipo II);
- Diatesi emorragica nota (difetti emostatici congeniti, coagulazione intravascolare disseminata, carenza di fattori della coagulazione, grave trombocitopenia);
- Presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento
- Eventi emorragici acuti o recenti (ad es. sanguinamento gastrointestinale, sanguinamento urogenitale macroscopicamente visibile o altro sanguinamento anomalo);
- Ictus emorragico o altro sanguinamento intracranico acuto o recente o sospetto;
- Pazienti con ictus per i quali sia programmato un trattamento trombolitico;
- Episodio acuto o anamnesi nota di malattia intracranica, ad es. malformazioni arterovenose o aneurisma cerebrale;
- Ulcere gastrointestinali;
- Lesioni recenti - o procedure chirurgiche - a livello del sistema nervoso centrale, dell'occhio o dell'orecchio;

- Ipertensione grave non controllata;
- Grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4)
- Endocardite;
- Retinopatia vascolare, sanguinamento del vitreo o altro sanguinamento intraoculare;
- Donne durante il travaglio che ricevono anestesia epidurale;
- Aborto spontaneo imminente o interruzione di gravidanza.

Nei pazienti con ictus, deve essere escluso l'ictus emorragico con un metodo idoneo (ad es. tramite tomografia computerizzata) prima del trattamento con certoparina sodica.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Certoparina Mylan non può essere usata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare (LMWH). Questi medicinali differiscono per processo di produzione, peso molecolare, attività specifica anti-Xa e anti-IIa, unità, dosaggio ed efficacia e sicurezza clinica. Ciò determina differenze nella farmacocinetica e nelle attività biologiche correlate (ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). È pertanto necessario porre particolare attenzione e rispettare le istruzioni per l'uso specifiche di ogni singolo medicinale.

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Certoparina Mylan non deve essere iniettata per via intramuscolare.

Certoparina Mylan deve essere usata con maggiore cautela nei seguenti casi:

- Trombocitopenia o disturbi della funzione piastrinica;
- Compromissione della funzione epatica: sono disponibili solo dati clinici limitati su pazienti. Certoparina Mylan deve pertanto essere usata con particolare attenzione. Certoparina Mylan è controindicata in pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3);
- Problemi della funzione pancreatica;
- Calcoli renali e dell'uretere;
- Trattamento concomitante con anticoagulanti orali, agenti antiplastrinici (ad es. ticlopidina, clopidogrel) o farmaci antiinfiammatori non steroidei (ad es. ASA), poiché è stato osservato un aumento del rischio emorragico nei pazienti con trattamento concomitante con FANS o agenti antiplastrinici;
- Utilizzo concomitante di medicinali che aumentano il livello sierico di potassio; durante la somministrazione di certoparina deve essere monitorato il livello sierico di potassio nei pazienti a rischio (ad es. a causa di diabete mellito, funzione renale compromessa o uso di medicinali che aumentano il livello sierico di potassio);
- Grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La profilassi con Certoparina Mylan da 3.000 UI deve essere somministrata con cautela in pazienti con grave compromissione renale. Durante la profilassi con certoparina deve essere eseguito il monitoraggio dell'attività anti-Xa. È richiesta attenta sorveglianza per segni di sanguinamento nel quadro clinico e/o negli esami di laboratorio (ad es. diminuzione dell'emoglobina).

Con l'uso di LMWH sono state segnalate necrosi cutanea e vasculite cutanea, che devono portare all'immediata interruzione del trattamento.

Prima del trattamento con Certoparina Mylan, deve essere chiarita l'eventuale pre-esistenza di tendenza alla coagulazione anomala. Tutti i segni di sanguinamento durante il trattamento con certoparina sodica devono essere attentamente monitorati, in modo da intraprendere le azioni necessarie.

#### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi sito. In caso di sanguinamento, è necessario localizzare l'origine dell'emorragia ed istituire un trattamento adeguato. Come con altre terapie anticoagulanti, la certoparina sodica deve essere usata con cautela in condizioni con potenziale aumento di sanguinamento, quali:

- alterazioni dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave,
- recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- sospetto tumore intracranico con diatesi emorragica
- utilizzo concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

A causa del rischio di complicanze emorragiche, che possono portare a segni di deficit neurologico e paraplegia, Certoparina Mylan deve essere usata con cautela e dopo un'attenta valutazione del beneficio/rischio individuale – e solo al dosaggio raccomandato per la profilassi peri- e post-operatoria in pazienti sottoposti a puntura lombare o anestesia spinale/epidurale. In questi casi, deve esserci un intervallo temporale di non meno di 10-12 ore tra l'iniezione di certoparina sodica e la sostituzione/rimozione di un catetere spinale o epidurale. Il rischio di ematoma spinale/epidurale aumenta con l'uso di cateteri permanenti, punture traumatiche o ripetute e con l'uso concomitante di medicinali che influiscono sulla coagulazione del sangue (ad es. farmaci antiinfiammatori non steroidei, agenti antiplastrinici o altri anticoagulanti). I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio neurologico in seguito all'uso di una procedura anestetica epidurale, e particolare vigilanza è richiesta per deficit sensoriali o motori duraturi.

Per la profilassi primaria nell'ictus, non ci sono dati disponibili in pazienti con peso corporeo inferiore a 55 kg.

Vi è esperienza limitata dell'uso di Certoparina Mylan durante l'emodiafiltrazione e con l'uso di membrane a basso flusso. Non vi è esperienza con l'uso di Certoparina Mylan con l'emofiltrazione.

A causa del rischio di trombocitopenia indotta da eparina, la conta piastrinica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con Certoparina Mylan (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio della conta piastrinica:

- prima dell'inizio della somministrazione di certoparina,
- il giorno 1 dopo l'inizio della somministrazione di certoparina,
- e quindi con regolarità ogni 3-4 giorni durante la terapia e
- alla fine della somministrazione di certoparina.

Inoltre, i pazienti devono essere esaminati per eventuali segni clinici di HIT e, qualora ne presentino, devono essere svolti test specifici per HIT, il trattamento con la certoparina deve essere immediatamente interrotto e il paziente deve passare ad un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

Certoparina Mylan contiene sodio, ma meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Come per l'uso di eparina non frazionata, non possono essere escluse le seguenti interazioni:

- Effetto potenziato, ad es. aumento della diatesi emorragica, da parte di sostanze che modificano la coagulazione del sangue, quali acido acetilsalicilico, ticlopidina, clopidogrel, antagonisti del recettore GPIIb/IIIa-, dipiridamolo, anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K, quali fenprocumono o warfarina, e DOAC, quali apixaban, edoxaban, rivaroxaban e dabigatran), inibitori diretti della trombina, quali irudina e melagatran/ximelagatran, agenti fibrinolitici (alteplasi, streptochinasi, urochinasi), fondaparinux, farmaci antiinfiammatori non steroidei (ad es. fenilbutazone, indometacina, ketorolac, diclofenac), destrano, probenecid, acido etacrinico IV e citostatici.
- Effetto attenuato dovuto ad antistaminici, preparazioni a base di digitale, tetracicline, nicotina (abuso) e acido ascorbico (vitamina C).
- Spiazzamento di fenitoina, chinidina, propranololo, benzodiazepine e bilirubina endogena dai siti di legame delle proteine plasmatiche.
- Legame di medicinali alcalini quali chinina, e attenuazione del loro effetto.
- L'uso concomitante della certoparina con medicinali che aumentano il livello sierico di potassio richiede sorveglianza clinica particolarmente attenta (vedere anche paragrafo 4.4).
- Il gliceril trinitrato somministrato per via endovenosa può indurre una significativa attenuazione dell'effetto dell'eparina (riduzione di aPTT). Dopo la sospensione di gliceril trinitrato, può essere osservato un aumento improvviso di aPTT. Nei pazienti che ricevono infusione concomitante di gliceril trinitrato, deve essere strettamente monitorato il livello di aPTT e deve essere regolato il dosaggio di eparina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici per la certoparina su donne esposte durante la gravidanza. Studi nel secondo e terzo trimestre di gravidanza non indicano passaggio a livello placentare di eparina a basso peso molecolare.

Gli studi su animali con altre eparine a basso peso molecolare non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto la certoparina deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio previsto del trattamento per la madre supera il potenziale rischio per il feto.

Durante il travaglio, è controindicata l'anestesia epidurale per donne trattate con anticoagulanti. Il suo utilizzo è anche controindicato in caso di imminente aborto spontaneo o interruzione di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Non ci sono studi sufficienti sul possibile trasferimento di eparine a basso peso molecolare nel latte umano, ma si ritiene improbabile un effetto anticoagulante sul neonato.

Il rischio potenziale per il neonato deve essere valutato individualmente e soppesato rispetto al beneficio di ricevere la certoparina sodica per la madre che allatta con latte materno.

##### Fertilità

Non vi sono dati disponibili sugli effetti della certoparina sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali con altre eparine a basso peso molecolare non indicano alcun effetto dannoso diretto o indiretto sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La certoparina sodica non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti definizioni di frequenza sono usate per valutare le reazioni avverse:

Molto comune:  $\geq 1/10$ ;

Comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ;

Non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ;

Raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ;

Molto raro:  $< 1/10.000$ ;

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classe organo sistemica	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune:	In base alla dose, complicanze emorragiche evidenti o occulte in varie sedi corporee (soprattutto sulla pelle, membrane mucose, ferite e nel tratto gastrointestinale e urogenitale). Deve essere indagata la causa di tale sanguinamento e deve essere iniziato il trattamento appropriato. Ematoma sottocutaneo in sede di iniezione.
	Non comune:	Trombocitopenia lieve transitoria (tipo I) all'inizio del trattamento con eparina, con valori piastrinici tra 100.000/ $\mu$ L e 150.000/ $\mu$ L (causata da attivazione piastrinica transitoria). In questi casi le complicanze generalmente non si verificano. Il trattamento può dunque essere continuato. Nei pazienti con ictus, si può verificare sanguinamento del parenchima cerebrale.
	Raro:	Trombocitopenia grave mediata da anticorpo (tipo II) con valori delle piastrine ben inferiori a 100.000/ $\mu$ L o una rapida diminuzione a meno del 50% del valore basale. In pazienti non sensibilizzati, la diminuzione delle piastrine generalmente inizia 6-14 giorni dopo l'inizio del trattamento, o talvolta entro ore nei pazienti sensibilizzati. Questa grave forma di trombocitopenia può essere associata a trombosi/tromboembolia arteriosa e venosa, coagulazione intravascolare disseminata, possibile necrosi cutanea nel sito di iniezione, petecchia, porpora e melena. Contemporaneamente, l'effetto anticoagulante dell'eparina può risultare ridotto (tolleranza all'eparina). In tali casi, la certoparina deve essere immediatamente interrotta. I pazienti devono essere informati che non devono più assumere medicinali contenenti eparina, anche in futuro. <i>Per informazioni sul monitoraggio della conta piastrinica, vedere paragrafo 4.4.</i>
Disturbi del sistema immunitario	Raro:	Reazioni allergiche con sintomi quali prurito, eritema, orticaria, angioedema, eruzione cutanea, nausea, vomito, aumento della temperatura, cefalea e ipotensione.
	Molto raro:	Reazioni anafilattiche, con lesioni cutanee esantematose, dispnea, broncospasmo e ipotensione o perfino shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Non comune:</i>	Aumento della concentrazione sierica di potassio
Patologie	Non comune:	Nausea

gastrointestinali		
Patologie epatobiliari	Comune:	Lieve aumento dei valori degli enzimi epatici. Reversibile all'interruzione del trattamento e clinicamente non significativo.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: Non comune:	Eritema, Prurito cutaneo, petecchie, necrosi cutanea
	Molto raro:	Alopecia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune:	Irritazione nel sito di iniezione
	Non comune:	Lieve sanguinamento nel sito di iniezione
Esami diagnostici	Come per l'eparina non frazionata, i seguenti esami chimici possono risultare alterati dalla certoparina: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Falsi livelli bassi di colesterolo sierico.</li> <li>- Falsi livelli alti di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> in pazienti non a digiuno.</li> <li>- Falsi livelli alti di glicemia (aumentata fino al 30 mg%).</li> <li>- False letture dei test di bromosulfaleina.</li> </ul>	

In casi isolati sono possibili reazioni avverse simili a quelle osservate durante il trattamento con eparina non frazionata, quali acidosi, osteoporosi, priapismo, ipotensione e bradicardia.

Inoltre, in pazienti non chirurgici, con mobilità ridotta, è comune l'incidenza di costipazione, insonnia, ipokaliemia e nausea. Questi fenomeni si sono verificati in modo simile con l'eparina non frazionata e sono compatibili con la sintomatologia riscontrata nei pazienti anziani immobilizzati analizzati.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio sono generalmente sanguinamento, prevalentemente dalla cute e dalle membrane mucose, da ferite, dal tratto gastrointestinale e genitorinario (sangue dal naso, ematuria, melena, contusione, petecchie). Ipotensione, diminuzione dell'ematocrito o altri sintomi possono essere segni di sanguinamento occulto.

In caso di sanguinamento, l'uso della certoparina deve essere interrotto, in base alla gravità del sanguinamento e al rischio di trombosì, o ne deve essere ridotta la dose dopo aver determinato l'attività anti-Xa plasmatica o aver eseguito un Hep-Test®.

Un sanguinamento di minore entità raramente richiede un trattamento specifico. La somministrazione di protamina deve essere presa in considerazione solo in casi gravi, poiché un eccesso della stessa protamina ha un effetto anticoagulante e può provocare reazioni anafilattiche.

Per 200 UI di attività anti-Xa di certoparina, deve essere presa in considerazione la somministrazione di 100 UI di attività anti-eparina di protamina cloruro.

1.500 UI di protamina cloruro somministrata per via endovenosa possono invertire immediatamente e completamente gli effetti anticoagulanti di 3.000 UI di certoparina sodica sull'aPTT, sul tempo di trombina e sul tempo di sanguinamento; tuttavia, l'effetto inibitorio della certoparina sodica sul fattore Xa è neutralizzato solo per il 50% circa.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici, eparina a basso peso molecolare, codice ATC: B01A B13

Certoparina Mylan è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Certoparina Mylan è un'eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di 4.200-6.200 dalton, che si ottiene dall'eparina non frazionata mediante depolimerizzazione. Differisce dall'eparina non frazionata per un rapporto significativamente maggiore dell'attività anti-Xa/anti-IIa (media: circa 2,2). Esercita un potente effetto inibitorio sul fattore Xa (circa 100 UI anti-Xa/mg), principalmente mediante la formazione di complessi con antitrombina, mentre il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) è solo marginalmente influenzato. Alle dosi usate per la profilassi (3.000 anti-Xa unità al giorno), i test standard di coagulazione sono influenzati solo in modo trascurabile. Tuttavia, non vi è una correlazione diretta automatica tra attività anti-Xa ed efficacia antitrombotica.

#### Studi clinici

Nell'ambito di un confronto multicentrico, in doppio cieco, randomizzato a gruppi paralleli (Studio PROTECT), Certoparina Mylan (1 x 3.000 UI/giorno) è stata confrontata con eparina convenzionale (non frazionata) (3 x 5.000 UI/giorno) in campo neurologico in 545 pazienti allettati con ictus ischemico acuto. La dose di certoparina è stata selezionata sulla base di uno studio precedente di determinazione della dose (Studio TOPAS), in cui il dosaggio di 1 x 3.000 UI/giorno si è mostrato sicuro in pazienti con ictus ischemico. L'endpoint primario comprendeva l'incidenza di trombosi venosa profonda prossimale della gamba, l'incidenza di embolia polmonare sintomatica e la mortalità da trombosi venosa. In tutti i pazienti, è stata eseguita un'ecografia per rilevare la trombosi venosa profonda alla gamba alla visita basale, al giorno 4, ai giorni 7-8 e alla fine del trattamento con il farmaco in studio. Tutte le ecografie sono state valutate a livello centrale. I pazienti con ictus emorragico sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio (come evidenziato dalla tomografia computerizzata, TAC). Alla fine del periodo di trattamento (12-16 giorni), la certoparina ha mostrato di essere non inferiore all'eparina non frazionata. Per la certoparina, l'endpoint combinato si è verificato nel 7,0% dei pazienti rispetto al 9,7% per l'eparina non frazionata (limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% -7,6%, p = 0,0011). Durante il periodo di trattamento, le complicanze emorragiche si sono verificate in 10 pazienti per braccio (3,7%). Tali complicanze emorragiche sono state classificate come maggiori (1,8%) in 5 pazienti che hanno ricevuto eparina non frazionata. Al contrario, le complicanze emorragiche maggiori si sono verificate solo in 3 pazienti nel gruppo certoparina (1,1%).

Per la profilassi degli eventi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti non chirurgici con mobilità compromessa a causa di malattia acuta, Certoparina Mylan (3.000 UI anti-Xa una volta al giorno) è stata confrontata con eparina non frazionata (UFH, 5.000 UI tre volte al giorno) per un periodo di trattamento di 8-20 giorni in uno studio randomizzato, in doppio cieco multicentrico (CERTIFY) su 3.239 pazienti. L'endpoint primario consisteva in trombosi venosa profonda (TVP) prossimale, embolia polmonare sintomatica e decesso associato a tromboembolia venosa. Lo studio ha incluso pazienti con malattia acuta, ricoverati, con diagnosi quali malattia infettiva, malattia cardiovascolare, malattia respiratoria acuta, malattia gastrointestinale, malattia neurologica, malattia metabolica e neoplasia maligna. Con Certoparina Mylan, l'endpoint combinato si è

verificato nel 3,94% dei pazienti rispetto al 4,52% per UFH (limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% -2,38%,  $p = 0,0001$ ). La maggior parte degli eventi erano TVP prossimali con un'incidenza del 3,6% con Certoparina Mylan e 4,3% con UFH. Sanguinamenti importanti si sono verificati meno frequentemente con certoparina sodica che con UFH (0,4% vs. 0,6%). La frequenza di sanguinamento (sanguinamento minore e maggiore) era significativamente minore con Certoparina Mylan che con UFH (3,2% vs. 4,6%,  $p < 0,05$ ).

In uno studio multicentrico, prospettico, di 8 settimane in aperto (MEMBRANE), è stata indagata efficacia, sicurezza e farmacocinetica di certoparina come anticoagulante nel circuito extracorporeo durante l'emodialisi in 109 pazienti ambulatoriali che necessitavano di dialisi (2-3 sessioni di dialisi a settimana).

La dose è stata determinata in base al regime indicato nel paragrafo 4.2.

Come endpoint primario, è stata indagata la proporzione di dialisi soddisfacenti alla settimana 8, con la distinzione soddisfacente/non soddisfacente basata su una valutazione visiva della tubatura/gorgogliatore e della camera di dialisi, usando un sistema a punti. In questo studio si è dimostrato che certoparina può essere usata in modo sicuro ed efficace come anticoagulante nell'emodialisi. Nel 98% dei pazienti è stata ottenuta una dialisi soddisfacente. Nella maggior parte dei pazienti questo è stato ottenuto con dosi in bolo di 3.000 UI o 3.600 UI di certoparina. Il dosaggio non era dipendente dal peso corporeo. Non si è verificato accumulo di certoparina. Non sono state osservate complicanze emorragiche maggiori in un totale di 2.725 sessioni di dialisi. Nel 3% delle sessioni di dialisi, è stato necessario un tempo di compressione prolungato.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici della certoparina sono stati determinati mediante la misurazione dell'attività anti-Xa plasmatica. In base a questa misurazione, la certoparina somministrata per via sottocutanea viene rapidamente assorbita con attività anti-Xa che raggiunge il massimo dopo 2-4 ore. L'emivita dell'inibizione del fattore Xa è stata stimata essere intorno a 4,3 ore (valore mediano in 12 soggetti), mentre il valore mediano per l'eparina non frazionata (12 soggetti) era 2,2 ore.

### Compromissione renale

Non vi sono studi specifici sulla farmacocinetica della certoparina in pazienti con funzione epatica o renale compromessa.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta e subcronica in varie specie animali hanno mostrato che la tollerabilità di alte dosi di Certoparina Mylan è limitata solo dall'effetto anticoagulante.

### Tossicità acuta

I valori approssimati di  $LD_{50}$  nei topi e nei ratti corrispondono a 200 – 500 volte la dose singola nell'uomo.

### Tossicità cronica

Negli studi di tossicità subacuta su ratti e cani in un periodo di 4 settimane a dosi equivalenti a 30 volte la dose nell'uomo, non sono stati osservati effetti tossici sistemici rilevanti; indagini istopatologiche non hanno mostrato alcun cambiamento correlato al farmaco.

Non sono stati condotti studi di tossicità cronica approfonditi in virtù della durata proposta del trattamento di 7-10 giorni e in base all'ampia esperienza clinica con Embolex, che conteneva il principio attivo come componente alla stessa concentrazione.

In uno studio di 6 mesi su cani, è stata osservata lieve osteopenia con un frammento di eparina sodica.

#### Potenziale cancerogeno e mutagenico

Da studi *in vitro* sugli effetti genotossici, non sono emerse indicazioni di alcun potenziale mutagenico.

Non sono stati eseguiti studi per indagare il potenziale cancerogeno.

#### Tossicità sulla riproduzione

Non sono stati eseguiti studi di tossicità sulla riproduzione con Certoparina Mylan. Studi su animali con altre eparine a basso peso molecolare nei ratti e nei conigli non hanno fornito indicazioni di alcun potenziale teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per soluzioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

15 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringhe preriempite, ciascuna con 0,3 mL di soluzione iniettabile, in vetro trasparente di tipo I (Ph.Eur.) con pistone di gomma in clorobutile e ago montato, copri-ago in gomma in stirene-butadiene e un sistema automatico di sicurezza.

Confezioni da 2 siringhe preriempite  
Confezioni da 10 siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“3000 UI soluzione iniettabile in siringa preriempita” 2 siringhe preriempite da 0,3 ml con sistema automatico di sicurezza AIC n° 049775012

“3000 UI soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe preriempite da 0,3 ml con sistema automatico di sicurezza AIC n° 049775024

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Certoparina Mylan 8.000 UI soluzione iniettabile in siringa preriempita

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 siringa preriempita con 0,8 mL di soluzione iniettabile contiene:

Certoparina sodica 8.000 UI di attività anti-Xa

(in base allo standard “eparina a basso peso molecolare per saggio BRP”).

Certoparina Mylan è prodotta dalla mucosa intestinale suina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione limpida, di colore marroncino-giallo.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della trombosi venosa profonda

##### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

###### Posologia

Certoparina Mylan viene iniettata per via sottocutanea due volte al giorno (ogni 12 ore), somministrando ogni volta l'intero contenuto di una siringa preriempita (8.000 UI anti-Xa).

### Durata del trattamento

La durata del trattamento con la certoparina sodica deve essere circa 10-14 giorni. Contemporaneamente, tra il settimo e il decimo giorno di trattamento, viene iniziata la somministrazione di anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K). Il trattamento con Certoparina Mylan deve continuare fino al raggiungimento di un valore INR di 2-3 per almeno due giorni consecutivi.

### *Compromissione renale*

Per i pazienti con funzione renale compromessa, vedere paragrafo 4.4 e 5.2.

### *Compromissione epatica*

Sono disponibili solo dati clinici limitati sull'utilizzo in pazienti con compromissione della funzione epatica, quindi la terapia con certoparina sodica 8.000 UI deve essere somministrata con particolare cautela.

La terapia con certoparina sodica 8.000 UI è controindicata in pazienti con grave compromissione della funzione epatica, vedere paragrafo 4.3.

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste esperienza clinica sull'uso di certoparina sodica 8.000 UI nei bambini.

### *Anziani*

Non è necessario un aggiustamento della dose negli anziani.

### Modo di somministrazione

Certoparina Mylan viene iniettata per via sottocutanea, generalmente in una piega addominale. Se necessario, l'iniezione sottocutanea può anche essere somministrata in altre sedi, ad esempio sull'esterno della coscia. Non è necessario rimuovere eventuali bolle d'aria presenti dopo la rimozione del copri-ago. Le gocce che aderiscono all'ago da iniezione devono essere rimosse per scuotimento prima dell'iniezione, poiché possono altrimenti verificarsi contusione superficiale o, in rari casi, irritazione allergica locale.

Per l'iniezione, rialzare una piega cutanea tra l'ombelico e la cresta iliaca (non stringere eccessivamente) ed inserire l'ago verticalmente e completamente senza aspirazione. La piega cutanea deve essere tenuta fermamente durante l'iniezione sottocutanea.

Certoparina Mylan non deve essere somministrata per via intramuscolare.

Il sistema automatico di sicurezza delle siringhe di certoparina sodica è progettato per prevenire il verificarsi di danni accidentali dopo l'iniezione. Il sistema di sicurezza si attiva automaticamente alla fine dell'iniezione, non appena il contenuto della siringa è stato completamente iniettato. La siringa e l'ago si ritraggono quindi automaticamente dentro il sistema di sicurezza.

### Nota

Eparine a basso peso molecolare diverse non sono necessariamente equivalenti. Pertanto devono essere seguite le istruzioni di dosaggio specifiche e le indicazioni d'uso in ciascun caso individuale.

## **4.3 Controindicazioni**

La certoparina sodica non deve essere usata nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Anamnesi attuale o pregressa di trombocitopenia immune indotta da eparina (tipo II),
- Diatesi emorragica nota (difetti emostatici congeniti, coagulazione intravascolare disseminata, carenza di fattori della coagulazione, grave trombocitopenia),
- Presenza di neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento,
- Eventi emorragici acuti o recenti (ad es. sanguinamento gastrointestinale, sanguinamento urogenitale macroscopicamente visibile o altro sanguinamento anomalo),
- Ictus emorragico o altro sanguinamento intracranico acuto o recente o sospetto,
- Pazienti con ictus per i quali sia programmato un trattamento trombolitico,

- Episodio acuto o anamnesi nota di malattia intracranica, ad es. malformazioni arterovenose o aneurisma cerebrale,
- Ulcere gastrointestinali,
- Lesioni recenti - o procedure chirurgiche - a livello del sistema nervoso centrale, dell'occhio o dell'orecchio,
- Ipertensione grave non controllata,
- Grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4),
- Endocardite;
- Retinopatia vascolare, sanguinamento del vitreo o altro sanguinamento intraoculare;
- Co-somministrazione in anestesia spinale, peridurale, epidurale o puntura lombare,
- Donne durante il travaglio che ricevono anestesia epidurale;
- Aborto spontaneo imminente o interruzione di gravidanza.

Nei pazienti con ictus, deve essere escluso l'ictus emorragico con un metodo idoneo (ad es. tramite tomografia computerizzata) prima del trattamento con certoparina sodica.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Certoparina Mylan non può essere usata in modo intercambiabile (unità per unità) con altre eparine a basso peso molecolare (LMWH). Questi medicinali differiscono per processo di produzione, peso molecolare, attività specifica anti-Xa e anti-IIa, unità, dosaggio ed efficacia e sicurezza clinica. Ciò determina differenze nella farmacocinetica, nelle attività biologiche correlate (ad esempio l'attività antitrombinica e le interazioni con le piastrine). È pertanto necessario porre particolare attenzione e rispettare le istruzioni per l'uso specifiche di ogni singolo medicinale.

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Certoparina Mylan non deve essere iniettata per via intramuscolare.

Poiché i dati disponibili per pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg sono limitati, e poiché è inoltre stato osservato un aumento del rischio di sanguinamento, tali pazienti devono essere monitorati con particolare attenzione.

Certoparina Mylan deve essere usata con maggiore cautela in pazienti con:

- disturbi della funzione piastrinica, trombocitopenia,
  - in pazienti con compromissione della funzione epatica, vi è solo un'esperienza clinica limitata e Certoparina Mylan deve essere usata con particolare cautela. L'uso di Certoparina Mylan è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).
  - problemi della funzione pancreatica;
  - calcoli renali e dell'uretere;
  - grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - trattamento concomitante con anticoagulanti orali, acido acetilsalicilico, altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, ticlopidina, clopidogrel e altri agenti antiplastrinici, poiché è stato osservato un aumento della diatesi emorragica durante il trattamento concomitante con FANS o agenti antiplastrinici;
  - uso concomitante di medicinali che aumentano il livello sierico di potassio. Durante la somministrazione di certoparina sodica deve essere monitorato il livello sierico di potassio nei pazienti a rischio (ad es. a causa di diabete mellito, funzione renale compromessa o uso di medicinali che aumentano il livello sierico di potassio).

Con l'uso di LMWH sono state segnalate necrosi cutanea e vasculite cutanea, che devono portare all'immediata interruzione del trattamento.

In pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata, Certoparina Mylan deve essere usata con cautela, poiché è stato osservato un aumento della diatesi emorragica in questi pazienti.

- La profilassi con Certoparina Mylan da 8.000 UI deve essere somministrata con cautela in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2). I pazienti devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza di segni clinici e/o valori di laboratorio che suggeriscono sanguinamento (ad es. diminuzione dei livelli di emoglobina). Si raccomanda che la dose sia aggiustata individualmente in base ai saggi anti-Xa (dal secondo giorno di trattamento). Durante la terapia con certoparina, i livelli di picco anti-Xa devono essere nell'intervallo di 0,4 - 1,1 UI anti-Xa/mL.

Esiste solo un'esperienza clinica limitata in pazienti con aumentato rischio di eventi tromboembolici ricorrenti (con fattori di rischio quali precedente trombosi o embolia polmonare, malattia neoplastica). Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per eventi ricorrenti e sanguinamento.

Prima del trattamento con Certoparina Mylan, deve essere chiarita l'eventuale pre-esistenza di anomalie della coagulazione. I segni di sanguinamento devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con Certoparina Mylan, in modo che possano essere istituite misure correttive se necessario (vedere anche paragrafo 4.9).

#### Emorragia

Come con altri anticoagulanti, si può verificare sanguinamento in qualsiasi sito. In caso di sanguinamento, è necessario localizzare l'origine dell'emorragia ed istituire un trattamento adeguato. Come con altre terapie anticoagulanti, la certoparina deve essere usata con cautela in condizioni di aumentata possibilità di sanguinamento, quali:

- disturbi dell'emostasi,
- anamnesi di ulcera peptica,
- recente ictus ischemico,
- ipertensione arteriosa grave,
- recente retinopatia diabetica,
- chirurgia neurologica o oftalmologica,
- sospetto di tumore intracranico con diatesi emorragica
- utilizzo concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi (vedere paragrafo 4.5).

A causa del rischio di trombocitopenia indotta da eparina, la conta piastrinica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con Certoparina Mylan (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda il monitoraggio della conta piastrinica:

- prima dell'inizio della somministrazione della certoparina
- il giorno 1 dopo l'inizio della somministrazione della certoparina
- poi con regolarità ogni 3-4 giorni durante la terapia e
- alla fine della somministrazione della certoparina.

Inoltre, i pazienti devono essere esaminati per eventuali segni clinici di HIT e, qualora ne presentino, devono essere svolti test specifici per HIT, il trattamento con la certoparina deve essere immediatamente interrotto e il paziente deve passare ad un altro trattamento anticoagulante alternativo non eparinico.

Certoparina Mylan contiene sodio, ma meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Come con l'uso di eparina, per la certoparina non possono essere escluse le seguenti interazioni

- Effetto potenziato da parte di sostanze che influenzano direttamente o indirettamente la coagulazione sanguigna, ad es. anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K quali fenprocumonio o warfarina, e DOAC quali apixaban, edoxaban, rivaroxaban e dabigatran), acido acetilsalicilico, dipridamolo, ticlopidina, clopidogrel, antagonisti del recettore GPIIb/IIIa, inibitori

- diretti della trombina quali irudina e melagatran/ximelagatran, fondaparinux, agenti fibrinolitici (alteplasi, streptochinasi, urochinasi).
- Effetto potenziato da vari farmaci antiinfiammatori non steroidei (ad es. fenilbutazone, indometacina, ketorolac, diclofenac).
  - Effetto potenziato da destrani, probenecid, acido etacrinico IV e citostatici.
    - Effetto attenuato dovuto ad antistaminici, preparazioni a base di digitale, tetracicline, acido ascorbico (vitamina C) e nicotina (abuso).
    - Spiazzamento di fenitoina, chinidina, propranolo, benzodiazepine e bilirubina endogena dai siti di legame delle proteine plasmatiche.
  - Legame di medicinali alcalini quali chinina, e attenuazione del loro effetto
    - L'uso concomitante della certoparina con medicinali che aumentano il livello sierico di potassio richiede sorveglianza clinica particolarmente attenta (vedere anche paragrafo 4.4).
    - Il gliceril trinitrato somministrato per via endovenosa può indurre una significativa attenuazione dell'effetto dell'eparina (riduzione di aPTT). Dopo la sospensione di gliceril trinitrato, può essere osservato un aumento improvviso di aPTT. Nei pazienti che ricevono infusione concomitante di gliceril trinitrato, deve essere strettamente monitorato il livello di aPTT e deve essere regolato il dosaggio di eparina

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici per la certoparina su donne esposte durante la gravidanza. Studi nel secondo e terzo trimestre di gravidanza non indicano passaggio a livello placentare di eparina a basso peso molecolare.

Gli studi su animali con altre eparine a basso peso molecolare non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto la certoparina deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio previsto del trattamento per la madre supera il potenziale rischio per il feto.

Durante il travaglio, è controindicata l'anestesia epidurale per donne trattate con anticoagulanti. Il suo utilizzo è anche controindicato in caso di imminente aborto spontaneo o interruzione di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Non ci sono studi sufficienti sul possibile trasferimento di eparine a basso peso molecolare nel latte umano, ma si ritiene improbabile un effetto anticoagulante sul neonato.

Il rischio potenziale per il neonato deve essere valutato individualmente e soppesato rispetto al beneficio di ricevere certoparina sodica per la madre che allatta con latte materno.

##### Fertilità

Non vi sono dati disponibili sugli effetti della certoparina sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali con altre eparine a basso peso molecolare non indicano alcun effetto dannoso diretto o indiretto sulla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La certoparina sodica non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti definizioni di frequenza sono usate per valutare le reazioni avverse:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ ), compresi casi isolati

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classe organo sistemica	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune:	Comunemente e in base al dosaggio, si deve prevedere l'insorgenza di complicanze emorragiche evidenti o occulte in varie sedi corporee (soprattutto su cute, membrane mucose, ferite e tratto gastrointestinale e urogenitale). Deve essere indagata la causa di tale sanguinamento e deve essere iniziato il trattamento appropriato. Con frequenza non comune, si sono verificati sanguinamenti importanti (0,8% rispetto al 2,1% con eparina non frazionata), compreso sanguinamento retroperitoneale e muscolare.
	Non comune:	Trombocitopenia lieve transitoria (tipo I) all'inizio del trattamento con eparina, con valori piastrinici tra 100.000/ $\mu$ L e 150.000/ $\mu$ L (causata da attivazione piastrinica transitoria). In questi casi le complicanze generalmente non si verificano. Il trattamento può dunque essere continuato.
	Raro:	Trombocitopenia grave mediata da anticorpo (tipo II) con valori delle piastrine ben inferiori a 100.000/ $\mu$ L o una rapida diminuzione a meno del 50% del valore basale. In pazienti non sensibilizzati, la diminuzione delle piastrine inizia generalmente 6-14 giorni dopo l'inizio del trattamento, o talvolta entro ore nei pazienti sensibilizzati. Questa grave forma di trombocitopenia può essere associata a trombosi/tromboembolia arteriosa e venosa, coagulazione intravascolare disseminata, possibile necrosi cutanea nel sito di iniezione, petecchia, porpora e melena. Contemporaneamente, l'effetto anticoagulante dell'eparina può risultare ridotto (tolleranza all'eparina). In tali casi, la certoparina deve essere immediatamente interrotta. I pazienti devono essere informati che non devono più assumere medicinali contenenti eparina, anche in futuro. <i>Per informazioni sul monitoraggio della conta piastrinica, vedere paragrafo 4.4.</i>
Patologie vascolari	Non comune:	Iperensione
Disturbi del sistema immunitario	Raro:	Reazioni di ipersensibilità che si verificano nel sito di iniezione o nell'intero organismo, ad es. reazioni allergiche cutanee con gonfiore, prurito o eruzione cutanea, eruzione allergica.
	Molto raro:	Reazioni anafilattiche e anche shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune:	Aumento della concentrazione sierica di potassio
Patologie gastrointestinali	Non comune:	Nausea
Patologie epatobiliari	Molto comune:	Aumento delle transaminasi di più del doppio e spesso di 3 volte il limite superiore dell'intervallo normale. Questo aumento degli enzimi epatici è di solito reversibile all'interruzione del trattamento e clinicamente non significativo.
Patologie della cute e del tessuto	Comune	Eritema
	Non comune:	Prurito cutaneo, petecchie, necrosi cutanea

sottocutaneo	Molto raro:	Alopecia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: Non comune:	Irritazione nel sito di iniezione Lieve sanguinamento nel sito di iniezione
Esami diagnostici	Come per l'eparina non frazionata, i seguenti esami chimici clinici possono risultare alterati dalla certoparina: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Falsi livelli bassi di colesterolo sierico.</li> <li>- Falsi livelli alti di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> in pazienti non a digiuno.</li> <li>- Falsi livelli alti di glicemia (aumentata fino a 30 mg%).</li> <li>- False letture dei test di bromosulfaleina.</li> </ul>	

In casi isolati sono possibili reazioni avverse simili a quelle osservate durante il trattamento con eparina non frazionata, quali acidosi, osteoporosi, priapismo, ipotensione e bradicardia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio sono generalmente sanguinamento, prevalentemente dalla cute e dalle membrane mucose, da ferite, dal tratto gastrointestinale e genitorinario (sangue dal naso, ematuria, melena, contusione, petecchie). Ipotensione, diminuzione dell'ematocrito o altri sintomi possono essere segni di sanguinamento occulto.

In caso di sanguinamento, l'utilizzo della certoparina deve essere interrotto, in base alla gravità del sanguinamento e al rischio di trombosì.

Per 200 UI anti-Xa di certoparina, deve essere presa in considerazione la somministrazione di 100 UI anti-eparina di protamina cloruro.

1.500 UI di protamina cloruro somministrata per via endovenosa possono invertire immediatamente e completamente gli effetti anticoagulanti di 3.000 UI di certoparina sodica sull'aPTT, su tempo di trombina e sul tempo di sanguinamento; tuttavia, l'effetto inibitorio della certoparina sodica sul fattore Xa è neutralizzato solo per il 50% circa (Harenberg *et al.*, *Herz/Kreislauf* 18 (1986), 578–581).

La somministrazione di protamina deve essere presa in considerazione solo in casi gravi, poiché un eccesso della stessa protamina ha un effetto anticoagulante e può provocare reazioni anafilattiche.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici, Codice ATC: B01A B13

Certoparina Mylan è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Effetti farmacodinamici

Certoparina Mylan è un'eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di 4.200-6.200 dalton, che si ottiene dall'eparina non frazionata mediante depolimerizzazione. Differisce dall'eparina non frazionata per un rapporto significativamente maggiore dell'attività anti-Xa/anti-IIa (media: circa 2,2). Esercita un potente effetto inibitorio sul fattore Xa (circa 100 UI anti-Xa/mg), principalmente mediante la formazione di complessi con antitrombina, mentre il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) è solo marginalmente influenzato.

Alle dosi usate per la profilassi (3.000 anti-Xa unità al giorno), i test standard di coagulazione sono influenzati solo in modo trascurabile. A dosi terapeutiche (8.000 unità anti-Xa di Certoparina Mylan ogni 12 ore), porta al prolungamento del tempo di coagulazione nel Heptest o ad un aumento dell'attività anti-Xa plasmatica (determinata mediante substrato cromogenico). Tuttavia, non è generalmente richiesto il monitoraggio della coagulazione.

### Studi clinici

In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto (NMH-TH-4), 1.220 pazienti con trombosi venosa profonda prossimale acuta sono stati trattati con Certoparina Mylan o eparina non frazionata. Certoparina Mylan è stata iniettata per via sottocutanea ad un dosaggio fisso, indipendentemente dal peso corporeo, di 8.000 UI anti-Xa due volte al giorno per 10-14 giorni; dal giorno 7 di trattamento in poi, tutti i pazienti hanno anche ricevuto un derivato cumarinico. Nel gruppo di controllo, i pazienti sono stati trattati per 5-8 giorni con eparina non frazionata (bolo + infusione aPTT-controllata); i derivati cumarinici sono stati somministrati dal giorno 1. In entrambi i gruppi di trattamento, l'anticoagulante orale è stato aggiustato a un IRN tra 2,0 e 3,0 ed è stato continuato per 6 mesi. L'endpoint primario era l'incidenza di eventi tromboembolici ricorrenti (trombosi, embolia polmonare o decesso dovuto a TEV). Circa il 65% dei pazienti in entrambi i gruppi ha ricevuto un pretrattamento con eparina non frazionata 24 ore prima della randomizzazione. Alla fine del periodo di follow-up di 6 mesi, Certoparina Mylan si è dimostrata non inferiore all'eparina non frazionata nella prevenzione degli eventi tromboembolici ricorrenti. Per la certoparina sodica, le complicanze tromboemboliche si sono verificate ad un tasso del 3,8% rispetto al 4,3% con l'eparina non frazionata (limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 97,5%: -1,89%). Durante il periodo di trattamento, le complicanze emorragiche si sono verificate nel 3,0% dei pazienti trattati con certoparina (compreso 1,0% di sanguinamento importante) rispetto al 4,0% nel gruppo di controllo con eparina non frazionata (compreso 1,2% di sanguinamento importante).

In uno studio precedente (NMH-TH-3), il tasso di evento dopo 6 mesi era del 5,7% con certoparina e del 10,6% con eparina non frazionata. I tassi di complicanze emorragiche durante il trattamento erano del 2,6% nel gruppo con certoparina e 5,9% nel gruppo con eparina non frazionata.

La certoparina può essere somministrata per il trattamento della trombosi venosa profonda con e senza embolia polmonare. Una analisi *post-hoc* per sottogruppo dagli studi NMH-TH-4 e NMH-TH-3 ha mostrato, sia dopo il trattamento iniziale che nel periodo di follow-up di 6 mesi, che non vi erano differenze numericamente rilevanti tra certoparina e eparina non frazionata nella prevenzione di eventi tromboembolici nel gruppo di pazienti con embolia polmonare concomitante all'inclusione nello studio. Analogamente, non vi era alcuna evidenza statisticamente significativa tale da suggerire che l'efficacia e la tollerabilità correlate della certoparina rispetto all'eparina non frazionata per il trattamento della trombosi venosa profonda nella gamba in pazienti con embolia polmonare fosse diversa dai pazienti senza embolia polmonare.

Non vi è una correlazione diretta automatica tra attività anti-Xa ed efficacia antitrombotica. Analogamente, non è possibile un semplice confronto di dose tra diverse preparazioni, poiché l'attività biologica di varie eparine a basso peso molecolare non è misurata da test standard.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri farmacocinetici della certoparina sodica sono stati determinati misurando l'attività anti-Xa per mezzo di un substrato cromogeno (S-2238) nel plasma.

Dopo somministrazione sottocutanea due volte al giorno di 8.000 UI anti-Xa di certoparina sodica, il picco medio dell'effetto anti-Xa di 1 UI/mL allo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 3-4 ore. L'emivita per l'inibizione del fattore Xa è  $4,2 \pm 1,1$  ore in pazienti allo stato stazionario. Il volume di distribuzione in pazienti allo stato stazionario è di circa 6,5 litri.

L'AUC può essere aumentata in pazienti con funzione renale compromessa. Per questo motivo, la certoparina sodica deve essere usata solo con particolare attenzione in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Le eparine a basso peso molecolare sono metabolizzate principalmente nel fegato (desulfurazione e depolimerizzazione). Piccole quantità di certoparina attiva (circa il 5% nei pazienti) vengono escrete dai reni.

Un accumulo minore (circa il 22%) si è verificato nei pazienti dopo l'uso ripetuto.

Uno studio che valuta l'esposizione anti-Xa dopo la somministrazione di certoparina è stato eseguito su 12 volontari sani ( $CrCl > 90$  mL/min) e 12 pazienti con grave compromissione della funzione renale ( $CrCl 15-29$  mL/min) nel corso di cinque giorni di terapia di mantenimento.

In questo studio, non si sono verificati eventi di sanguinamento importanti con  $2 \times 8.000$  UI anti-Xa. Tuttavia, alcuni di questi pazienti con funzione renale gravemente compromessa hanno mostrato un aumento dell'attività anti-Xa con la somministrazione due volte al giorno di 8.000 UI di certoparina. Pertanto, la certoparina deve essere usata con cautela in pazienti con funzione renale gravemente compromessa ( $CrCl < 30$  mL/min) e, se necessario, deve essere apportata una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4). Non è stato osservato alcun accumulo con la somministrazione una volta al giorno.

In base a questi dati, è stato creato un modello farmacocinetico di popolazione, con il quale è stato simulato l'andamento dei livelli plasmatici in un periodo di 14 giorni, in base alla durata raccomandata di trattamento con certoparina per la trombosi venosa profonda. Questo ha indicato che, rispetto alla somministrazione continua una volta al giorno, la somministrazione delle prime due dosi di certoparina 8.000 UI ad intervalli di 12 ore, con una somministrazione una volta al giorno al mattino dal secondo giorno di trattamento, ha portato al raggiungimento nei primi due giorni di livelli medi plasmatici un po' più alti e -allo stato stazionario- un po' più bassi rispetto ai pazienti con reni sani. Durante l'ulteriore corso della somministrazione una volta al giorno, le concentrazioni di picco ( $C_{max}$ ) per la popolazione del modello erano nell'intervallo terapeutico target di 0,4-1,1 UI anti-Xa/mL, con livelli confrontabili in entrambi i gruppi. Livelli efficaci alla fine dell'intervallo di dosaggio con questo regime di dosaggio, in pazienti con malattia renale, erano inferiori a quelli nel gruppo di controllo che ricevevano la somministrazione due volte al giorno.

Non vi sono studi specifici sulla farmacocinetica della certoparina in pazienti con funzione epatica compromessa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità acuta e subcronica in varie specie animali hanno mostrato che la tollerabilità di alte dosi di Certoparina Mylan è limitata solo dall'effetto anticoagulante.

#### Tossicità acuta

I valori approssimativi di  $LD_{50}$  nei topi e nei ratti corrispondono rispettivamente a 250 e 90 volte la dose singola usata per trattare la trombosi venosa profonda nell'uomo.

#### Tossicità cronica

Negli studi di tossicità subacuta su ratti e cani in un periodo di 4 settimane a dosi equivalenti a 6,6 volte la dose nell'uomo si sono verificati sanguinamenti; non sono stati osservati effetti tossici

sistemici rilevanti; indagini istopatologiche non hanno mostrato alcun cambiamento correlato al farmaco.

Non sono stati condotti studi di tossicità cronica approfonditi in virtù della durata proposta della somministrazione di 10-14 giorni e in base all'ampia esperienza clinica di profilassi con la certoparina sodica.

In uno studio di 6 mesi, è stata osservata lieve osteopenia con un frammento di eparina sodica.

#### Potenziale cancerogeno e mutagenico

Da studi *in vitro* sugli effetti genotossici non sono emerse indicazioni di alcun potenziale mutagenico.

Non sono stati eseguiti studi per indagare il potenziale cancerogeno.

#### Tossicità sulla riproduzione

Non sono stati eseguiti studi di tossicità sulla riproduzione con Certoparina Mylan. Studi su animali con altre eparine a basso peso molecolare nei ratti e nei conigli non hanno fornito indicazioni di alcun potenziale teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per soluzioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Certoparina Mylan deve essere somministrata unicamente mediante iniezione sottocutanea; non deve essere miscelata con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

15 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Natura

Siringhe preriempite, ciascuna con 0,8 mL di soluzione iniettabile, in vetro trasparente di tipo I (Ph.Eur.) con pistone di gomma in clorobutile e ago montato, copri-ago in gomma in stirene-butadiene e un sistema automatico di sicurezza.

#### Contenuto

Confezione con 2 siringhe preriempite con un sistema automatico di sicurezza

Confezione con 10 siringhe preriempite con un sistema automatico di sicurezza

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Italia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“8000 UI soluzione iniettabile in siringa preriempita” 2 siringhe preriempite da 0,8 ml con sistema automatico di sicurezza AIC n° 049775036  
“8000 UI soluzione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe preriempite da 0,8 ml con sistema automatico di sicurezza AIC n° 049775048

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**