

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**  
**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**(Dalteparina Sódica)**

**1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO**

Fragmin solución inyectable 2.500 UI AntiXa/ 0,2 mL

Fragmin solución inyectable 5.000 UI AntiXa/ 0,2 mL

Fragmin solución inyectable 7.500 UI AntiXa/ 0,3 mL

Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/1 mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Principio activo: dalteparina sódica

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución para Inyección

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS****4.1 Indicaciones Terapéuticas**

1. Fragmin está indicado para la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto al miocardio sin onda Q, cuando se administra en conjunto con una terapia con ácido acetilsalicílico<sup>57, 61</sup>.
2. Fragmin está indicado en la profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) que puede conducir a embolismo pulmonar (EP)<sup>1,21</sup>:
  - En pacientes sometidos a cirugía de cadera.
  - En pacientes sometidos a cirugía abdominal que estén en riesgo de complicaciones tromboembólicas.
  - En pacientes que están en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad restringida debido a una enfermedad aguda<sup>56</sup>.
3. Fragmin está indicado en prevención de la coagulación en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y hemofiltración relacionada con falla renal aguda o insuficiencia renal crónica<sup>22, 32</sup>.
4. Tratamiento de trombosis venosa profunda.
5. Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático (trombosis venosa profunda proximal y/o embolismo pulmonar), para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer<sup>93, 94</sup>.

**4.2 Posología y Método de Administración**

Ver la *sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso*

**NO ADMINISTRAR LA DALTEPARINA POR LA VÍA INTRAMUSCULAR.**

**Compatibilidad con Soluciones IVs** – La dalteparina es compatible con solución isotónica de cloruro de sodio (9 mg/mL) o solución isotónica de glucosa (50 mg/mL) para infusión en frascos de vidrio y envases plásticos<sup>91, 92</sup>.

**1. Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda aguda y Embolismo Pulmonar<sup>1, 21</sup>**

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea como una sola inyección diaria o como dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento de pacientes externos es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica<sup>14, 21</sup>.

- **Administración una vez al día** - 200 UI/kg de peso corporal total SC una vez al día, hasta un máximo de 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante<sup>1-4, 6, 14, 16-21</sup>.
- **Administración dos veces al día** – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse para poblaciones de pacientes específicas (ver **la sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de AntiXa/mL<sup>1, 5-13, 15</sup>.

**2. Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante la Hemodiálisis y la Hemofiltración**<sup>22-32</sup>

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- **Pacientes con insuficiencia renal crónica o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia**<sup>22-29, 32</sup> - Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de dosis y por lo tanto para la mayoría de ellos no son necesarios monitoreos frecuentes de los niveles de anti-Xa<sup>90</sup>. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- **Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas** – Administrar 30 a 40 UI/ kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora o una inyección en bolo única de 5.000 UI.
- **Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas** - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia**<sup>28, 30, 31</sup> - Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora. Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica y se les debe implementar un monitoreo completo de niveles anti-Xa<sup>90</sup>. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 y 0,4 UI de anti-Xa/mL.

**3. Trombopprofilaxis conjuntamente con Cirugía**<sup>33, 35</sup>

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC). Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos picos entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

- **Cirugía general** – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas**<sup>33-39</sup> – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana postoperatoria, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- **Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., cáncer)**<sup>40, 41, 55</sup> – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
  - **Inicio el día anterior a la cirugía** – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.

- **Inicio el día de la cirugía** – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- **Cirugía ortopédica (tal como cirugía de reemplazo de cadera)** <sup>42-54</sup> - Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
  - **Inicio preoperatorio: la noche anterior a la cirugía** - 5.000 UI SC la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - **Inicio preoperatorio: el día de la cirugía** 2.500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
  - **Inicio postoperatorio:** 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada día.

**4. Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida**<sup>56</sup>

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

**5. Enfermedad de Arteria Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)**<sup>57-61</sup>

Administrar la dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir<sup>95, 96</sup> tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos) o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (tales como intervenciones percutáneas [IPC] o implante de bypass coronarios [CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse para poblaciones de pacientes específicas (ver la **sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles plasmáticos picos recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

**6. Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer<sup>93,94</sup>**

• **Mes 1**

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

• **Meses 2-6**

La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día usando la Tabla 1 presentada a continuación.

**Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6**

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤ 56	7.500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥ 99	18.000

**Disminuciones de la dosis por trombocitopenia inducida por quimioterapia:**

**Trombocitopenia** – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm<sup>3</sup>.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (**Tabla 2**). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

**Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>**

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7.500	5.000	33
57 a 68	10.000	7.500	25
69 a 82	12.500	10.000	20
83 a 98	15.000	12.500	17
≥99	18.000	15.000	17

**Insuficiencia renal** – En caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3 × LSN, la dosis de dalteparina se debería ajustar para mantener un nivel terapéutico de anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL) medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debería aumentar o reducir, respectivamente, por una formulación en jeringa y la medición de anti-Xa se debería repetir después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

**4.3 Contraindicaciones**

**La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:**

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente.
- Sangrado activo, clínicamente significativo (tal como ulceración o sangrado gastrointestinal o hemorragia cerebral).
- Trastornos de coagulación severos.
- Endocarditis séptica aguda o subaguda<sup>119</sup>.
- Lesión reciente o procedimientos quirúrgicos, del sistema nervioso central, ojos y/u oídos.
- Hipersensibilidad a la dalteparina o a otras heparinas de peso molecular bajo o heparinas, o productos de cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debería usar dosis altas de dalteparina en pacientes que recibirán anestesia espinal o epidural u otros procedimientos que requieran punción espinal (como las necesarias para una trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y enfermedad de arteria coronaria inestable), por la dosificación requerida (ver la **sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

**4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**

**No usar vía intramuscular.**

**Anestesia Epidural o Espinal**

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o con anticoagulación programada con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de drogas que afectan la hemostasia, tales como las drogas antiinflamatorias no-esteroideas (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida y por antecedentes de deformidad o cirugía espinal. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral) (ver la **sección 4.3 Contraindicaciones**)<sup>62, 63, 64,65</sup>.

La inserción o la extracción del catéter epidural o espinal debe posponerse de 10 a 12 horas después de la administración de una dosis de dalteparina para profilaxis de la trombosis, mientras que en el caso de la administración de una dosis clínica superior de dalteparina (como 100 UI/kg a 120 UI/kg cada 12 horas o 200 UI/kg una vez al día), el intervalo debe ser de un mínimo de 24 horas. Debe aplicarse una vigilancia extrema y monitoreo frecuente para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial o motor (adormecimiento y debilidad en los miembros inferiores) y disfunción de los intestinos o la vejiga<sup>119</sup>.

**Riesgo de Hemorragia**

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes que tengan un riesgo potencial mayor de hemorragia, tales como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

diabética. Las dosis altas de dalteparina, tales como las necesarias para tratar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o enfermedad de arteria coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico<sup>66</sup>.

**Trombocitopenia**

Se recomienda hacer un recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento con dalteparina y hacer el seguimiento regular durante el tratamiento<sup>110</sup>. Es necesaria una precaución especial, si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ $\mu$ L o  $\text{mm}^3$ ), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba *in vitro* de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparinas o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba *in vitro* es positiva o inconcluyente o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir el tratamiento con dalteparina (ver la **sección 4.3 Contraindicaciones**).

**Monitoreo de Niveles Anti-Xa**

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina, generalmente no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o mórbidamente obesos, embarazadas o pacientes que tienen un mayor riesgo de hemorragias o retrombosis. Se considera que el método de elección para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se deben usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPTA) o el tiempo de trombina, ya que estas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina<sup>66, 68</sup>. Un aumento en la dosis de dalteparina, en un intento de prolongar el TPTA, podría resultar en hemorragia (ver la **sección 4.9 Sobredosis**).

**Hiperkalemia**

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hiperkalemia, en especial en pacientes aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio<sup>111,112</sup>. Se debería medir el potasio plasmático en los pacientes de riesgo.

**Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes**

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades físico-químicas, biológicas y clínicas, que resultan en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de estos medicamentos es único y tiene sus propias instrucciones de uso<sup>97, 102</sup>.

**Osteoporosis**

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con la dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis<sup>113</sup>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL****Pacientes Pediátricos**

La información de seguridad y eficacia sobre el uso de la dalteparina en niños es escasa. Si la dalteparina se usa en estos pacientes se deberán vigilar los niveles de anti-Xa<sup>69,70,71</sup>.

**Ancianos**

Los ancianos (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los rangos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha<sup>114</sup>.

**4.5 Interacción con otros Medicamentos y Otras Formas de interacción**

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroidales o inhibidores plaquetarios, o dextranos<sup>115</sup> pueden aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina<sup>66,84</sup> (ver la **sección 4.2 Posología y Método de Administración – Enfermedad de Arteria Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico Sin Elevación ST)**).

Dado que los AINES y el AAS en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se debería tener especial cuidado al administrar la dalteparina de forma concomitante con AINES o altas dosis de AAS en pacientes con insuficiencia renal<sup>116</sup>.

**4.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia**

**Embarazo** – Si la dalteparina se usa durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal parece remota. Sin embargo, debido a que no es posible descartar del todo la posibilidad de daño, la dalteparina se debería usar durante el embarazo solamente si la necesidad es clara (ver la **sección 5.3 Datos de seguridad preclínica**).

Experimentos en animales no han demostrado que la dalteparina tuviera propiedades teratogénicas o fetotóxicas (consulte la sección 5.3 **Datos de seguridad preclínica**).<sup>119</sup>

Se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, tales como mujeres perinatales (consulte la sección 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).<sup>119</sup>

Se han informado fallas terapéuticas en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas con dosis completas de anticoagulante de heparina de bajo peso molecular. No se ha estudiado adecuadamente el uso de dalteparina en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.<sup>119</sup>

**Lactancia** – La información sobre la excreción de la dalteparina en la leche humana, es limitada. Un estudio en 15 mujeres amamantando que recibían dosis profilácticas de dalteparina, detectó pequeñas cantidades de actividad anti-Xa en la leche materna, equivalentes a una proporción leche/plasma de <0,025-0,224. Como la absorción oral de heparinas de bajo peso molecular es extremadamente baja, no se conocen las implicancias clínicas, si las hay, de esta pequeña cantidad de actividad anticoagulante para el infante lactante<sup>104</sup>

**4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y usar Máquinas**

El efecto de la dalteparina sobre la capacidad para conducir o usar maquinarias no se ha evaluado sistemáticamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

**4.8 Reacciones adversas****Estudios Clínicos**

Alrededor del 3% de los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico informaron efectos secundarios.

Las reacciones adversas informadas, que posiblemente se asociaban a la dalteparina sódica, se enumeran en la siguiente tabla de acuerdo con su clasificación por órganos y sistemas y grupo de frecuencia: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ), *frecuentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), *poco frecuentes* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), *raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), *muy raras* ( $< 1/10.000$ ).<sup>119</sup>

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i> <sup>62, 63, 64, 65, 67, 83,119</sup>
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia leve (tipo I), que usualmente es reversible durante el tratamiento
	Se desconoce*	Trombocitopenia mediada inmunológicamente, inducida por la heparina (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Se desconoce*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Se desconoce*	Se han informado sangrados intracraneales y algunos han sido mortales <sup>106</sup>
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia <sup>109</sup>
Trastornos gastrointestinales	Se desconoce*	Se han informado sangrados retroperitoneales y algunos han sido mortales <sup>105</sup>
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación transitoria de las transaminasas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Raras	Necrosis en la piel, alopecia transitoria <sup>103</sup>
	Se desconoce*	Erupción <sup>107, 108</sup>
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección
Lesiones, intoxicación y complicaciones quirúrgicas	Se desconoce*	Hematoma medular o epidural (consulte la sección 4.3 Contraindicaciones y la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso)

\*(No se puede establecer con la información disponible)

**4.9 Sobredosis**

El efecto anticoagulante inducido por la dalteparina, puede ser inhibido por la protamina. Sin embargo, la protamina tiene un efecto inhibitorio de la hemostasia primaria y sólo se debe usar en una emergencia. Una dosis de 1 mg de protamina neutraliza parcialmente el efecto de 100 UI (anti-Xa) de dalteparina (aunque la prolongación inducida del tiempo de coagulación se neutraliza por completo, 25 a 50% de la actividad AntiXa de la dalteparina permanece)<sup>85, 86,87</sup>.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El efecto antitrombótico de la dalteparina se debe a su capacidad para intensificar la inhibición del factor Xa y la trombina. La dalteparina tiene, en términos generales, una mayor capacidad para intensificar la inhibición del factor Xa, que de prolongar el tiempo para la formación del coágulo en el plasma (TPTA). La dalteparina exhibió un efecto relativamente pequeño sobre la función plaquetaria y la adhesión de las plaquetas, en comparación con la heparina y en consecuencia, un efecto pequeño sobre la hemostasia primaria.

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

**Farmacocinética y Metabolismo**

**Absorción** – La biodisponibilidad absoluta en voluntarios sanos, medida por la actividad anti-Factor Xa, fue  $87 \pm 6\%$ . El aumento de la dosis de 2.500 a 10.000 UI, resultó en un aumento global en el ABC del anti-Factor Xa, que fue proporcionalmente mayor en aproximadamente un tercio.

**Distribución** - El volumen de distribución de la actividad anti-Factor Xa de la dalteparina, fue 40 a 60 mL/kg.

**Metabolismo** – Después de dosis intravenosas de 40 y 60 UI/kg, las vidas medias terminales promedios fueron  $2,1 \pm 0,3$  y  $2,3 \pm 0,4$  horas, respectivamente. Después de la dosificación SC, se observaron vidas medias terminales aparentes más prolongadas (3 a 5 horas), posiblemente debido a absorción demorada.

**Excreción** – La dalteparina se excreta principalmente por los riñones, sin embargo, la actividad biológica de los fragmentos eliminados renalmente no está bien caracterizada. Menos del 5% de la actividad anti-Xa es detectable en la orina. Las depuraciones plasmáticas promedio de la actividad anti-Factor Xa de la dalteparina en voluntarios normales, después de dosis intravenosas únicas en bolo intravenoso de 30 y 120 UI/kg de anti-Factor Xa, fueron  $24,6 \pm 5,4$  y  $15,6 \pm 2,4$  mL/h/kg, respectivamente. Las vidas medias de disposición correspondientes son  $1,47 \pm 0,3$  y  $2,5 \pm 0,3$  horas.

**Poblaciones Especiales**

**Hemodiálisis** – En pacientes con insuficiencia renal crónica que requieren hemodiálisis, la vida media terminal promedio de actividad anti-Factor Xa después de una dosis intravenosa única de 5.000 UI de dalteparina fue  $5,7 \pm 2,0$  horas, es decir, considerablemente más prolongada que los valores observados en voluntarios sanos, por lo tanto, en esos pacientes se podría esperar una mayor acumulación.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

**5.3 Datos de seguridad preclínica**

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad** – Independientemente del método de administración, de la dosis o del período de tratamiento, no se observó organotoxicidad. No se vieron efectos mutagénicos. Durante su análisis en animales no se observaron efectos embriotóxicos, fetotóxicos o teratogénicos, tampoco se observaron efectos sobre la fertilidad, copulación o desarrollo peri y postnatal.

**6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS****6.1 Lista de Excipientes**

Para las presentaciones de 2500UI/0.2mL, 10000UI/1 mL la lista de excipientes es la siguiente:

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para **inyectables**

Para las presentaciones de 5000 UI/0.2mL, 7500UI/0.3mL, la lista de excipientes es la siguiente: Hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para **inyectables**

**6.2 Incompatibilidades**

Fragmin no debe ser mezclado con otras inyecciones o infusiones a menos que exista información de compatibilidad disponible para tal mezcla.

Compatibilidad con soluciones intravenosas: Compatible con solución isotónica de cloruro de sodio (9 mg/mL) o la solución isotónica de glucosa (50 mg/mL) en frasco de infusión de vidrio de 500 mL y envases plásticos de 500 mL son compatibles hasta 72 horas.

**6.3 Período de Eficacia**

36 meses.

**6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje**

Almacenar a no más de 25°C.

**6.5 Instrucciones para uso y manejo**

- Es importante que las inyecciones de Fragmin se apliquen correctamente para evitar complicaciones locales. No debe sacarse líquido de la jeringa antes de aplicar la inyección (la aguja no contiene aire, sino Fragmin)
- Fragmin debe ser administrado como inyección subcutánea en la pared abdominal o en la región glútea.
- Debe hacerse un pliegue en la piel, para levantarla, de la pared abdominal y la aguja debe insertarse en ángulo recto respecto a la piel.
- Sosteniendo firmemente la totalidad de Fragmin debe ser administrada, más bien lento, a continuación retirar la aguja en el mismo ángulo y no frotar la zona de la inyección.

**Pfizer Chile S.A.**

**Depto. Médico.**

**Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 6, Las Condes, Santiago.**

**Fono: 2- 22412035**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL

## 7. REFERENCIAS

1. Söderberg K, Eskilsson C, Öhlén A, Holmström M. Fragmin subcutaneously once or twice daily in the treatment of deep venous thrombosis (DVT). 9196544, Kabi Pharmacia 1991.
2. Söderberg K, Andersson M, Holmqvist A, Sörskog L. Fragmin once daily vs continuous intravenous heparin in treatment of deep venous thrombosis. 9396549, Pharmacia 1994.
3. Söderberg K, Kelty E, Lockner D. Fragmin once daily subcutaneously in a fixed-dose compared with continuous intravenous unfractionated heparin in treatment of deep venous thrombosis. 9496414, Kabi Pharmacia 1994.
4. Sörskog L, Holmqvist A, Söderberg K. Fragmin once daily vs continuous i.v. heparin in treatment of deep venous thrombosis. A European multicentre study (CTN 91-051). 9496235, Pharmacia 1994.
5. Kher A, Wahlberg T. Efficacy and safety of Fragmin in treatment of deep venous thrombosis. Comparative study of Fragmin with monitoring of anticoagulant activity and dose adjustments versus Fragmin given in a fixed dosage. 9196389. Kabi Pharmacia 1991.
6. Albada J, Nieuwenhuis HK, Sima JJ, Härshammar E. Treatment of deep venous thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin): Results of a double-blind randomized study. 8896259, Kabi Vitrum 1988. También en:  
Albada J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin). Results of a double-blind randomized study. *Circulation*. 1989; 80: 935-40.
7. Bratt G, Törnebohm E, Granqvist S, Åberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (Kabi 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. 8696327, Kabi Vitrum 1986.
8. Bratt G, Härshammar E. A randomized study of two s.c. injections of Fragmin (heparin fragment Kabi 2165) versus continuous infusion of heparin in the treatment of deep venous thrombosis. 8896297, Kabi Vitrum 1988.
9. Bratt G, Härshammar E. A follow-up study in patients with deep venous thrombosis treated with two s.c. injections of Fragmin or i.v. infusion of heparin. 8896484, Kabi Vitrum 1988b.
10. Dubois A, Vitoux JF. Comparative trial of the efficacy and tolerance of Fragmin administered subcutaneously twice daily versus standard heparin administered by intravenous infusion in adjusted dose, in the treatment of deep venous thrombosis of the lower limb. 8996060, Kabi Vitrum 1989.
11. Holm HA, Handeland FG, Burmark US. Subcutaneous heparin treatment of deep venous thrombosis: A comparison of heparin and heparin fragment Kabi 2165. 8696291, Kabi Vitrum 1986.
12. Meyer G, Bernot F, Pacouret G et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin Fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 1423-5.
13. Kuijjer PMM, Gallus AS, Cade JF, Prins M, Büller HR. Randomised comparison of low molecular weight heparin compared with standard heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995; 76: abstract 288.
14. Hallert C et ál. (Simplified treatment of deep vein thrombosis. LMWH treatment given subcutaneously once daily on an out-patient basis.) *Läkartidningen* 1995; 92: 3011-3. (En sueco)
15. Harisson L et ál. Assessment of outpatient treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin. *Arch Intern Med*; 1998; 158: 2001-3.
16. Lindmarker P et ál. Use of low molecular weight heparin (dalteparin), once daily, for the treatment of deep vein thrombosis. A feasibility and health economic study in an outpatient setting. *J Intern Med* 1996; 240: 395-401.
17. Mattiasson I et ál. Out-patient treatment of acute deep vein thrombosis. *Int Angiol* 1998; 17(3): 146-50.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

18. Stockelberg D et ál. Treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin at patient's home. *J of Thrombosis and Thrombolysis* 1998; 6:169-71.
19. Ting S-B-N et ál. Dalteparin for deep venous thrombosis: a hospital -in-the home program. *Med-J-Aust* 1998; 168:272-6.
20. Wells P et ál. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low molecular weight heparin. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1809-12.
21. Kovacs M J et ál. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83:209-11.
22. van Hoof A, Schurgers M, Criel A, Härshammar E. Single bolus injection or continuous infusion of low molecular weight heparin Kabi 2165 during haemodialysis: A pilot study. 8796083. Kabi Vitrum 1987.
23. Ljungberg B, Wahlberg T. A single bolus injection of low molecular weight heparin fragment Kabi 2165 as an anticoagulant during haemodialysis. A randomized cross-over study versus heparin. 8696263, Kabi Vitrum 1986.
24. Borm JJ, Krediet R, Sturk A, Ten Cate JW. A randomized cross-over study of heparin vs LMW heparin fragment K2165 in chronic haemodialysis patients. 8599128, Kabi Vitrum 1985.
25. Lane DA, Ireland H, Flynn A, Anastassiades E, Curtis J. Haemodialysis with low MW heparin; Dosage requirements for the elimination of extracorporeal fibrin formation. 8599012. Kabi Vitrum 1985.
26. Lane DA, Ireland H, Flynn A, Anastassiades E, Curtis J, Härshammar E. Repeat usage study of Fragmin versus heparin haemodialysis for chronic renal failure. 8896439 Kabi Vitrum 1988.
27. Schrader J, Ekman S. The use of low molecular weight heparin, heparin fragment Kabi 2165 in haemodialysis and haemofiltration during three dose-finding studies. 8696426, Kabi Vitrum 1986a.
28. Schrader J, Ekman S. Comparison of heparin and low molecular weight heparin, Heparin Fragment Kabi 2165 during long-term use in chronic haemodialysis and haemofiltration patients and the use of Heparin Fragment Kabi 2165 in acute renal failure. 8696427, Kabi Vitrum 1986b.
29. Schrader J, Ekman S. A randomized multicentre long-term one-year comparative study of a low molecular weight heparin, Heparin fragment Kabi 2165, and standard heparin in chronic haemodialysis/haemofiltration patients. 8796431, Kabi Vitrum 1987.
30. Borm JJ, ten Cate JW, Krediet R. An open randomized cross-over study of systematic anticoagulation using heparin fragment Kabi 2165 (Fragmin) versus regional heparinization in acute haemodialysis in patients at high risk of bleeding. 8896486, Kabi Vitrum 1988.
31. Kesteven P, Härshammar E. Anticoagulation during haemofiltration with heparin fragment Kabi 2165 (Fragmin). 8796476, Kabi Vitrum 1987.
32. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, et ál: A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1943-1947.
33. Caen J, Samama M, Guillin MC, Derlon A, Brizon J, Ekenäs U et ál. A randomized double-blind study between Fragmin and standard heparin in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in general abdominal surgery. A French multicentre study. 9196543, Kabi Cardiovascular 1990.
34. Kakkar VV, Cohen A, Edmonson R, Phillips M, Cooper D, Das S et ál. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341:259-265.
35. Kesteven P, Härshammar E. Clinical trial with heparin fragment Kabi 2165 prophylaxis of post-operative deep vein thrombosis in general surgery - A comparative study with placebo. 8696287, Kabi Vitrum 1986.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL

36. Koller M, Wahlberg T, Eskilsson C. Thromboprophylaxis in general surgery with the low molecular weight heparin fragment Kabi 2165. A double-blind study versus heparin. 9296037, Kabi Pharmacia 1992.
37. Ockelford PA, Burmark US, Henriksson J. A double-blind placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of Fragmin (heparin fragment Kabi 2165) in patients having major elective abdominal surgery. 9296034, Kabi Pharmacia 1992.
38. Urdal K, Borstad E, Wahlberg T, Burmark US. Prophylaxis of thromboembolism in gynaecological surgery. A double-blind study comparing Fragmin and standard heparin. 9196538, Kabi Pharmacia 1991.
39. Vinazzer H, Wahlberg T, Henriksson J. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: Comparison between standard heparin and Fragmin (2500 IU). 9196553, Kabi Pharmacia 1992.
40. Bergqvist D, Mätzsch T, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallböök T et ál. Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low dose heparin in prevention of thrombosis after elective general abdominal surgery - A double blind multicentre trial. 9296031, Kabi Pharmacia 1992a.
41. Cazenave JP. Randomized comparative trial of a low molecular weight heparin (Kabi 2165) versus standard heparin in the prevention of post-operative deep vein thrombosis in oncological surgery. 8796513, Kabi Vitrum 1987.
42. Eriksson B, Lysell E, Zachrisson B. Comparison of Fragmin and unfractionated heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in total hip replacement. 9510766, Pharmacia 1995.
43. Binsack T, Hiller E, Ekman S. Clinical trial of thrombosis prophylaxis with heparin fragment Kabi 2165 versus heparin in patients undergoing elective total hip replacement. 8696277, Kabi Vitrum 1986.
44. Breyer HG, Bacher P, Wahlberg T, Härshammar E. Thrombosis prophylaxis in orthopaedic surgery. A randomized, prospective clinical trial with heparin fragment Kabi 2165 versus heparin - dihydroergotamine. 8896263, Kabi Vitrum 1988.
45. Eriksson BI, Zachrisson BE, Teger-Nilsson AC, Risberg B, Härshammar E, Ekman S. Thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in total hip replacement. 8896035, Kabi Vitrum 1988.
46. Haas S, Ekman S. Antithrombotic efficacy and clinical tolerance of Heparin fragment Kabi 2165, once daily in comparison with Heparin-DHE twice daily, given as thromboprophylaxis in total hip replacement. 8696274, Kabi Vitrum 1986.
47. Matzen KA, Wahlberg T, Ringesein M. Efficacy and safety of Fragmin versus heparin as prophylaxis of thromboembolism in elective orthopaedic surgery. 9396028, Kabi Pharmacia 1993.
48. Potron G. Comparative trial of the efficacy and tolerance of fixed dose of Kabi 2165 versus adjusted doses of standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in orthopaedic surgery (total hip replacement). 8796514, Kabi Vitrum 1987.
49. Rutllant ML, Wahlberg T. A comparative randomized study of deep vein thrombosis prophylaxis with Fragmin versus standard heparin in patients undergoing elective total hip replacement. 9296041, Kabi Pharmacia 1992.
50. Tørholm C, Jørgensen PS, Burmark US, Henriksson J. A randomized double-blind trial of low molecular weight heparin (Fragmin) versus placebo to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing hip surgery. 9296032, Kabi Pharmacia 1992.
51. Viala JJ. Prevention of deep vein thrombosis in orthopaedic surgery (total hip replacement). Randomized comparative trial: Kabi 2165 versus standard heparin. 8896482, Kabi Vitrum 1988.
52. Ålander U, Holmqvist A. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin 5000 IUx1 for 35 days) in total hip replacement surgery. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. 9496145, Pharmacia & Upjohn 1996.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

53. Wikström L, Edsen A, Wiklund K. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) or placebo after total hip replacement, a double-blind randomized study. 9496210, Pharmacia & Upjohn 1996.
54. Soderberg K, Burmark US, Holmqvist A, Fellenius C, Rosenqvist M, Hull R, Pineo G. Thromboprophylaxis with different treatment regimens of lowmolecular weight heparin (Fragmin) vs. warfarin in total hip replacement – a multicenter, double-blind, randomized study. c0005391. Pharmacia & Upjohn 1998 (North American Fragmin Trial or NAFT). También en: Hull RD, Pineo GF, Francis C, et ál: Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients. Arch Intern Med 2000; 160:2199-2207.
- Hull RD, Pineo GF, Francis C, et ál: Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients. Arch Intern Med 2000; 160:2208-2215.
55. Burmark, US. Clinical trial of heparin fragment Kabi 2165 (Fragmin). Prophylaxis of thrombosis in general surgery. Clinical Study Report 9396563, Pharmacia 1995.
56. Shepherd G, Norton B, Bojkowski C, Osterling L. Prophylaxis of venous thromboembolism in patients with acute medical conditions requiring prolonged immobilization: A comparison of dalteparin (FRAGMIN®) 5000 IU vs placebo in a double-blind, randomized, multicenter study (PREVENT). Clinical Study Report for Protocol 524E-CVD-0042-033. Pharmacia January 2003.
57. Undeland S, Normark A. Low molecular weight heparin, Fragmin, in treatment of unstable coronary artery disease. 9610047, Pharmacia & Upjohn 1996.
58. Olaisson E, Undeland S, Wiklund K. Low molecular weight heparin, Fragmin, in treatment of unstable coronary artery disease. 9610048, Pharmacia & Upjohn 1996. También en: Edsén A, Normark A. Low molecular weight heparin, Fragmin, in the treatment of unstable coronary artery disease. Clinical Study Report 9710813, Pharmacia & Upjohn 1998.
59. Campbell R. Clinical expert report on treatment with Fragmin in unstable coronary artery disease. 9610069, Pharmacia & Upjohn 1996.
60. Setterberg G, Wikstrom L. Fragmin and revascularization during instability in coronary artery disease. Study Report: Pharmacia & Upjohn; 2000. Report No.: c0010052. (FRISC II). También en: FRISC II Investigators: Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. Lancet 1999; 354:701-707.
- FRISC II Investigators: Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. Lancet 1999; 354:708-715.
61. Garceau R. Clinical expert report. Extended treatment with Fragmin until revascularization in unstable coronary artery disease. Pharmacia & Upjohn; 2000. Report No. c0022596.
62. FDA Public Health Advisory: Reports of epidural or spinal hematomas with the concurrent use of low molecular weight heparin and spinal/epidural anesthesia or spinal puncture. 15 Dec 1997.
63. Breivik H, Brostad F. Bleeding complications with spinal and epidural analgesia. Tidsskr Nor Laegeforen 118(2):210-211, 1998.
64. Hetland S et ál. Intraspinal hematomas after thoracic epidural analgesia - a report of three cases. Tidsskr Nor Laegeforen 118(2):241-244, 1998.
65. Christensen PH and Johnstad B. Serious neurological complications associated with spinal/epidural anesthesia. Tidsskr Nor Laegeforen 118(2):244-246, 1998.
66. Wahlberg T. Expert report on the clinical documentation for Fragmin (Dalteparin sodium) in the treatment of acute deep venous thrombosis. 9496474, Pharmacia 1994.
67. Burmark US, Larsson R. Safety update July 1st, 1995 to June 30, 1996. Fragmin solution for injection, Pharmacia & Upjohn 13 Feb 1997.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL

68. Laposata M, Green D, Van Cott EM, et ál: College of American pathologists conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. Arch Pathol Lab Med 1998; 122:799-807.
69. ten Cate JW, Peters M, Wahlberg T, Kirgios M. A dose-finding study comparing the efficacy and safety of Fragmin (Dalteparin sodium) with unfractionated heparin in seven children undergoing chronic haemodialysis. 9710531. Pharmacia & Upjohn 1997.
70. Nohe N, Flemmer A, Rumler R, et ál: The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. Eur J Pediatr 1999;158[suppl 3]: S134-S139.
71. Dzumhur SM, Goss DE, Cohen AT: Low-molecular weight heparin [Fragmin] for venous thrombosis in a neonate. Lancet 1995; 346:1487-1488.
72. Forestier F et ál. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. Thrombosis Research 1984, 34;557-560.
73. Forestier F, Daffos F, Kher A, Öhlen A. Study on placental passage of a single, subcutaneous dose of Fragmin in the second and third trimester of pregnancy. 9196151. Kabi Pharmacia 1991.
74. Harenberg J, Leber G, Zimmerman R, Schmidt W. Thromboembolieprophylaxe mit Niedermolekularem Heparin in der Schwangerschaft. Geburtsh.U. Frauenheilk. 1987;47, 15-18.
75. De Boer K, Getbier G, ten Cate JW, Borm JJJ, van Ginkel CJW. Low molecular weight heparin treatment in a pregnant woman with allergy to standard heparins and heparinoid. Thrombosis and Haemostasis 1989;61(1):148.
76. Mellisari E, Parker CJ, Kakkar VV, Nicolaidis KH. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. 9096221, Kabi Vitrum 1990.
77. Rasmussen C, Wadt J, Jacobsen B Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) in pregnancy. Int J Gynecol Obstetrics 1994; 47:121-5.
78. Wahlberg T. Fragmin in long-term thromboprophylactic use in pregnancy. A retrospective analysis of safety from 14 European clinics. 9496107, Pharmacia 1994.
79. Blombäck M, Bremme K, Hellgren M, Siegbahn A, Lindberg H. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, Fragmin (dalteparin), during pregnancy - a longitudinal safety study. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1998, 9:1-9.
80. Petilla V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. Thrombosis Research 1999; 96 (4):275-82.
81. Blombäck M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. Blood Coagulation & Fibrinolysis 1998; 9(4):343-50.
- ~~82. Eliminado~~
83. Burmark US. Postmarketing experience. 1989-August 31, 1999, c0020216.
84. Nilsen D. Early Low Molecular Weight Heparin (Fragmin) with Thrombolysis. A safety study against unfractionated heparin. 9396402. Pharmacia AB Sept 13, 1994.
85. Zimmerman R, Harenberg J. Neutralization of Fragmin (low molecular weight heparin) after intravenous injection with intravenously administered protamine chloride. 8696008, Kabi Vitrum 1986.
86. Wolzt M, Weltermann A, Nieszpaun-Los M, Schneider B, Fassolt A, Lechner K, Eichler HG, Kyrle PA. Studies on neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (Fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. Thromb Haemost 1995; 73(3):439-43.
87. Pan M, de Loso JS, Medina A, Romero M, Hernandez E, Segura J et ál. In-laboratory removal of femoral sheath following protamine administration inpatients having intracoronary stent implantation. Am J Cardiol 1997;80(10): 1336-1338.
88. Thörn-Eriksson I. Stability of Fragmin solution for injection, 10000 IU/ml with benzyl alcohol 14 mg/ml, 10 ml/multidose vial after up to 39 months of storage. 9496748, Pharmacia 1995.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL

89. Thörn-Eriksson I, Stjernström Öhman G, Behr D, Emtner M, Göthberg M. Stability of Fragmin solution for injection, 25000 IU (anti-Factor Xa)/ml, with benzyl alcohol 14 mg/ml, 4 ml/multidose vial, after up to 39 months of storage. 9510142, Pharmacia 1995.
90. Wahlberg T. Expert report on the clinical documentation for Fragmin, solution for injection. Treatment of deep venous thrombosis and anticoagulation in haemodialysis. 9196035, Kabi Pharmacia 1991.
91. Larsson C. Compatibility test performed on Heparin fragment Kabi 2165 solution for injection 10000 U (anti-factor Xa)/ml added to sodium chloride and glucose infusion solutions. 8598081, Kabi Vitrum 1985.
92. Östberg S. Compatibility of preserved Fragmin solution for injection, 100000 IU/10 ml added to isotonic sodium chloride 9 mg/ml, and isotonic glucose, 50 mg/ml, infusion solutions. 9396106, Kabi Pharmacia 1993.
93. Protocol 98-FRAG-069, A Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin (dalteparin sodium) versus Oral Anticoagulant Therapy for Long Term Anticoagulation in Cancer Patients with Venous Thromboembolism.
94. Lee, A., Levine, M., Baker, R., Bowden, C., Kakkar, A., Prins, M., Rickles, F., Julian, J., Haley, S., Kovacs, M., Gent, M., Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulation Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. *New England Journal of Medicine*. July 2003; 349(2):146-153
95. FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease: Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC). *Lancet* 1996; 347:561-568.
96. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et ál. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96:61-68.
97. Fareed, J. and Bick, R. "Differentiation of low-molecular-weight heparins: practical implications." *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10(4):299-300.
98. Fareed, J. and Bick, R. L. "Are the current guidelines for the acceptance of generic low molecular weight heparins adequate?" *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9(4): 269-72.
99. Fareed, J., Leong, W., Hoppensteadt, D. A., et ál. "Development of generic low molecular weight heparins: a perspective." *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(1): 53-68, v-vi.
100. Fareed, J., Leong, W. L., Hoppensteadt, D. A., et ál. "Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations." *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(6): 703-13.
101. Fareed, J., Ma, Q., Florian, M., et ál. "Differentiation of low-molecular-weight heparins: impact on the future of the management of thrombosis." *Semin Thromb Hemost* 2004; 30 (Suppl) 1: 89-104.
102. Leong, W. and Hoppensteadt, D. A. "Generic forms of low-molecular-weight heparins: some practical considerations." *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9(4): 293-7.
103. Periodic Safety Update Report; Dalteparin; 10 December 1999 through 30 November 2004; Prepared by Kanani, Shilpa, Regulatory Reports Manager, New York, 25 January 2005, Pfizer, Inc.
104. Richter, C., Sitzmann, J., Lang, P., Weitzel H., Huch, A., Huch R., Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *British Journal Clinical Pharmacology* 2001; 52:708-710.
105. A Review of Dalteparin Cases Reporting Retroperitoneal Hemorrhage-Events; Safety Analysis Report; Dalteparin; Prepared by Anu Gupta, Pharm. D.; Manager, Safety Analysis, New York; 07 October 2005, Pfizer, Inc.
106. A Review of Dalteparin Cases Reporting Intracranial Hemorrhage-Events; Safety Analysis Report; Dalteparin; Prepared by Anu Gupta, Pharm. D., Manager, Safety Analysis, New York; 07 October 2005, Pfizer, Inc.
107. Dalteparin Full Safety Review; Prepared by Steven Baldwin, Pharm D., Associate Director, Regulatory Analysis and Documentation, New York, 17 October 2007, Pfizer Inc.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 10000 U.I. antiXa/1 mL**

- 108.** A Review of Dalteparin Cases Reporting Rash; Prepared by Steven Baldwin, Pharm D., Associate Director, Regulatory Analysis and Documentation, New York, 17 October 2007, Pfizer Inc.
- 109.** Dalteparin and Fatal Haemorrhage: A Cumulative Case Series Review; Safety and Risk Management, 15 September, 2009, Pfizer, Inc.
- 110.** Hirsch J et ál. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). Chest 133:71S-109S, 2008.
- 111.** David Leehey; Clarence Gantt; Victoria Lim Heparin-Induced Hypoaldosteronism: Report of a Case JAMA, Vol. 246, Issue 19, 2189-2190, November 13, 1981
- 112.** Wiggam MI, **Beringer** TRO. Effect of low-molecular-weight. 31: 264–265 heparin on serum concentrations of potassium. Lancet **1997**
- 113.** Walenga, J., Bick, R. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. Medical Clinics of North America 1998; 82(3):635-658.
- 114.** Dalteparin and Haemorrhage in the Elderly. Safety and Risk Management, 28 January 2010, Pfizer Inc.
- 115.** Dextran 40, In: McEvoy GK, Snow EK, Miller J, et ál., eds. *American Hospital Formulary Services Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- 116.** Ibuprofen, In: McEvoy GK, Snow EK, Miller J, et ál., eds. *American Hospital Formulary Services Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- 117.** Clinical Overview, Support of Dalteparin Sodium CDS Updates, Article 45 updates, September 2012.
- 118.** Clinical Overview, Support of Dalteparin Sodium CDS updates (PROTECT Study), September 2012.
- 119.** Clinical Overview, Dalteparin Sodium CDS\_USPI\_SPC, October 2012.