FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
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
Fragmin® solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ 4 mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
21 ABR 2021
Firma Profesional_____

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.

2. Fragmin® está indicado en la profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) que puede conducir a embolismo pulmonar (EP).

   - 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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

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.

La dalteparina se administra mediante inyección subcutánea para todas las indicaciones excepto para la prevención de coagulación en el sistema extracorporal durante una hemodiálisis y una hemofiltración, donde se administra ya sea por vía intravenosa o en el lado arterial del dializador.

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 perfusión en frascos de vidrio y envases plásticos.

1. Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda aguda y Embolismo Pulmonar

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 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.

- 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.

- 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2. Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante la Hemodiálisis y la Hemofiltración

Administrar la dalteparina al lado arterial del dializador o por vía intravenosa, seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica o pacientes sin riesgo conocido de sangrado - 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. 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 – Se puede administrar una única inyección de bolo de 5000 UI, ya sea por vía intravenosa o al lado arterial del sistema extracorporal, al inicio del procedimiento. Como alternativa, administrar 30 a 40 UI/ kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por perfusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.

- La dosis inicial de 5000 UI para el régimen de dosis de bolo único se puede ajustar, sesión a sesión, en base al resultado de la diálisis anterior; se puede incrementar o reducir la dosis en niveles de 500 o 1000 anti-Xa UI hasta obtener un resultado satisfactorio (ver la *sección 5.1.* Propiedades farmacéuticas).

- 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 perfusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.

- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de sangrado - Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por perfusión 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. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 y 0,4 UI de anti-Xa/mL.

3. Tromboprofilaxis conjuntamente con Cirugía

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 – 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 (p. ej., cáncer) – 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. 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) - 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

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5. Enfermedad de Arteria Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST)

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 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.

6. Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- 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^3, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm^3.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm^3, 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^3, se debe reinstituir la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm^3

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

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.
- 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 medicamentos que afectan la hemostasia, tales como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

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 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.

Trombocitopenia
Se recomienda hacer un recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento con dalteparina y hacer el seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria una precaución especial, si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/µL o 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 sangrado 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. Un aumento en la dosis de dalteparina, en un intento de prolongar el TPTA, podría resultar en sangrado (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. 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.

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.

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.

Reacciones Alérgicas

La cubierta plástica de la aguja de las jeringas prellenadas de Fragmin® puede contener látex (caucho natural) que puede causar reacciones alérgicas graves en individuos con hipersensibilidad al látex. (caucho natural).

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.

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 pueden aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina (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.

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 (ver la *sección 5.3* Datos de seguridad preclínica).

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

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

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* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 a <1/10), *poco frecuentes* (≥1/1.000 *a* <1/100), *raras* (≥1/10.000 a <1/1.000), *muy raras* (<1/10.000).

Clasificación por órganos y sistemas	*Frecuencia*	*Reacciones adversas*
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
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Se desconoce*	Se han informado sangrados retroperitoneales y algunos han sido mortales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Elevación transitoria de las transaminasas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Raras	Necrosis en la piel, alopecia transitoria
	Se desconoce*	Erupción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 (ver 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).

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.

Estudio Parrot (A6301091): Un estudio abierto de fase IIIb en adultos de 18 a 85 años que permitió una dosificación flexible con aumentos/disminuciones de 500 a 1000 UI luego de un bolo de 5000 UI de dalteparina sódica estándar para optimizar el tratamiento para la prevención de la coagulación dentro del sistema extracorporal durante procedimientos de hemodiálisis para sujetos con insuficiencia renal crónica.

A los sujetos se les había tratado previamente con HNF o HBPM y tenían insuficiencia renal en estado terminal que requería 3 o 4 sesiones de hemodiálisis, cada una de 4 horas o menos semanalmente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 3: Demografía del Estudio y Diseño del Ensayo

Diagnóstico	Dosificación de la Dalteparina, Vía de Administración y Duración	Sujetos del Estudio
Sujetos con insuficiencia renal en etapa terminal que requiere 3 o 4 sesiones de hemodiálisis (por cuatro horas o menos) semanalmente sin otros riesgos de sangrado.	Dosis de bolo único de 5000 UI en el lado arterial del dializador al inicio del procedimiento. Esta dosis se podría ajustar en aumentos/disminuciones de 500 UI o 1000 UI, según el criterio del investigador. Los criterios para ajustes de dosis fueron las ocurrencias de coagulación grado 3 o 4, sangrado leve durante o entre las sesiones de hemodiálisis, tiempos de compresión de acceso prolongados (>10 minutos) y otros eventos clínicos. Duración del estudio por un máximo de 20 sesiones de hemodiálisis	152 sujetos inscritos y tratados Género: 106 Hombres, 46 Mujeres

La proporción media de sesiones de hemodiálisis exitosas (definida como una sesión de hemodiálisis que se completó como se planeó, sin la necesidad de una interrupción prematura producto de coagulación en el circuito de hemodiálisis) fue de 99,9% (2774 de 2776 sesiones de hemodiálisis evaluables; se excluyeron 50 sesiones de hemodiálisis del análisis porque no se pudo evaluar el efecto de la dalteparina sódica), con un IC del 95% de 99,7% a 100,0%. Ninguna sesión de hemodiálisis se interrumpió de forma prematura debido a un evento de seguridad de sangrado.

Para los sujetos que tenían completa 1 sesión de hemodiálisis, la dosis de dalteparina se ajustó para 79 (52,3%) sujetos y 72 (47,7%) sujetos recibieron la dosis fija estándar de 5000 UI por sesión de hemodiálisis en todas las sesiones de hemodiálisis.

No hubo evidencia de bioacumulación de niveles de suero anti-Xa. Solo para 2 sujetos, el valor de la sesión de hemodiálisis estuvo por encima del límite de <0,4 UI/mL en la sesión de hemodiálisis 10, pero esto se resolvió en la sesión de hemodiálisis 20.

Los resultados de este estudio demuestran que un régimen de dosificación flexible de dalteparina sódica administrada en el lado arterial del sistema extracorporal durante sesiones de hemodiálisis de hasta 4 horas en sujetos con insuficiencia renal crónica y sin otros riesgos conocidos de sangrado, es efectivo y bien tolerado y que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

un régimen de dosificación flexible es apropiado para solucionar las limitaciones potenciales del régimen de dosis fija (5000 UI).

En general, un régimen de dosis de dalteparina sódica ajustable permitió una finalización segura de hemodiálisis, con beneficios clínicos frente a la dosificación fija.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción – La biodisponibilidad absoluta en voluntarios sanos, medida por la actividad anti-Factor Xa, fue 87 ± 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 ± 0,3 y 2,3 ± 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 ± 5,4 y 15,6 ± 2,4 mL/h/kg, respectivamente. Las vidas medias de disposición correspondientes son 1,47 ± 0,3 y 2,5 ± 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 ± 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

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 2.500 UI/0.2mL, 10.000 UI/1 mL, 10.000 UI/4 mL la lista de excipientes es el siguiente: ~~Cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables.~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

Para las presentaciones de 5.000 UI/0.2mL, 7.500 UI/0.3mL, la lista de excipientes es el siguiente: ~~Hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyectables.~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

Fragmin® no debe ser mezclado con otras inyecciones o perfusiones 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 perfusión de vidrio de 500 mL y envases plásticos de 500 mL son compatibles hasta 72 horas.

6.3 Período de Eficacia

~~36 meses.~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje

~~Almacenar a no más de 25°C.~~
De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 12.0

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 6, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2- 22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL