

Nº Ref.:MT459324/13

JON/AAC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 13808/13

Santiago, 24 de junio de 2013

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Ana María Karachon Carrillo, Responsable Técnico y D. Mónica Mercedes Zerpa Martin, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT459324, de fecha de 20 de junio de 2013, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2.500 U.I. ANTIXA/0,2 mL, Registro Sanitario Nº B-1471/11;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 20 de junio de 2013, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº B-1471/11 del producto farmacéutico FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2.500 U.I. ANTIXA/0,2 mL.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2013062087898724, emitido por Tesorería General de la República con fecha 20 de junio de 2013; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 334 del 25 de febrero de 2011 y Nº 597 del 30 de marzo de 2011, ambas del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE 2.500 U.I. ANTIXA/0,2 mL**, registro sanitario Nº B-1471/11, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Guisele Zurich R

QUE GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL****(Dalteparina Sódica)****1. NOMBRE(S) DE MARCA 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/ mL
Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ 4 mL
Fragmin solución inyectable 12.500 UI AntiXa/ 0,5 mL
Fragmin solución inyectable 15.000 UI AntiXa/ 0,6 mL
Fragmin solución inyectable 18.000 UI AntiXa/ 0,72 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio Ingrediente activo: dalteparina sódica

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Inyección

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS DETALLES CLÍNICOS**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 extracorporeal durante la hemodiálisis y hemofiltración relacionada con falla renal aguda o insuficiencia renal crónica.
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 Especiales y Precauciones Especiales para su el Uso

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL****General – 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^{91, 92}.

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 Especiales 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.

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

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**- 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** – 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL**

- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia** - 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. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 y 0,4 UI de anti-Xa/mL.

3. Trombopprofilaxis 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 (por 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL****4. Trombopprofilaxis 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.

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 Especiales 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE

2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL

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 $< 50.000/\text{mm}^3$, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de $50.000/\text{mm}^3$.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y $100.000/\text{mm}^3$, 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 $\geq 100.000/\text{mm}^3$, se debe reinstituir la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia**50.000-100.000/mm³**

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 $>3 \times \text{LSN}$, 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.

4.3 Contraindicaciones

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL**

- 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, ~~angina inestable, infarto al miocardio sin onda Q~~) por la dosificación requerida (ver la **sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su el Uso**).

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su el Uso**No usar vía intramuscular.**

~~No debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina sin fraccionar u otras heparinas de bajo peso molecular.~~

~~Dalteparina debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.~~

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**).

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL****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, endocarditis bacteriana, ~~desórdenes de sangramiento congénitos o adquiridos, úlcera activa, enfermedad gastrointestinal angiodisplástica, sangramiento después de una cirugía de cerebro, espinal u oftalmológica.~~ 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.

~~Hematoma espinal o epidural pueden ocurrir con el uso asociado de heparinas o heparinoides de bajo peso molecular y anestesia neuraxial (espinal/epidural) o punción espinal, los cuales pueden provocar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos es mayor con el uso de catéteres epidural o uso concomitante de drogas adicionales que afectan la hemostasis tales como AINES.~~

~~Como con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangramiento en cualquier lugar durante la terapia con dalteparina.~~

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, ~~disminuir la dosificación o interrumpir el tratamiento,~~ si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de $100.000/\mu\text{L}$ 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 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. Un aumento en la dosis de dalteparina, en un intento de prolongar el TPTA, podría resultar en hemorragia (ver la **sección 4.9 Sobredosis Sobredosificación**).

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL****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.

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 Interacciones 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 ASA 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-aines o altas dosis de AAS ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Test de Laboratorio:

~~Con el tratamiento, se recomienda una rutina periódica de conteo sanguíneo que incluya recuento de plaquetas.~~

~~El Anti Factor Xa puede ser usado para monitorear el efecto anticoagulante de Fragmin en pacientes con daño renal severo o si los parámetros de coagulación anormal o sangramiento ocurren durante la terapia.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE

2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL

Interacciones en los Test de Laboratorio:

En algunos ensayos clínicos se observó elevación de transaminasas séricas.

4.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia

Embarazo – No hay estudios en mujeres embarazadas adecuados y bien controlados. 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 Información Preclínica de Seguridad**).

~~Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 resultados expuestos) indican que no existe toxicidad malformativa o del feto/neonatal. Si es clínicamente necesario, se puede utilizar dalteparina sódica durante el embarazo.~~⁴⁴⁹

~~Hay más de 2.000 casos publicados (estudios, series de casos o informes de casos) sobre la administración de la dalteparina en el embarazo. En comparación con la heparina no fraccionada, se informó una menor tendencia de sangrado y un menor riesgo de fractura osteoporótica. El estudio prospectivo más importante "Eficacia de la tromboprolifaxis como intervención durante el embarazo" (ETHIG), incluyó a 810 mujeres embarazadas y se investigó un esquema específico del embarazo para la estratificación del riesgo (riesgo bajo, alto, muy alto de tromboembolia venosa) con dosis diarias de dalteparina de 50 a 150 UI/kg del peso corporal (en casos individuales, hasta un máximo de 200 UI/kg del peso corporal). Sin embargo, existen pocos estudios controlados aleatorizados disponibles sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular en el embarazo.~~⁴⁴⁹

Experimentos en animales no han demostrado que la dalteparina tuviera propiedades teratogénicas o fetotóxicas (consulte 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 (consulte 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. ~~por lo que debe ser administrada con precaución durante la lactancia.~~

Fertilidad: ~~De acuerdo con los datos clínicos actuales, no hay evidencia de que la dalteparina sódica afecte a la fertilidad. No se observaron efectos en la fertilidad, la copulación o el desarrollo peri y postnatal en las pruebas de dalteparina sódica en animales.~~⁴⁴⁹

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y usar Utilizar Máquinas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL**

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

4.8 Reacciones adversas Efectos Indeseables**Estudios Clínicos**

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

~~Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con el tratamiento con la dalteparina en pacientes participando en estudios clínicos controlados, fueron:~~

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 ($< 1/10.000$).

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
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)

Estudios Clínicos

~~Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con el tratamiento con la dalteparina en pacientes participando en estudios clínicos controlados, fueron:~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE

2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL

~~Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático:~~ trombocitopenia reversible no mediada inmunológicamente (tipo I).

~~Trastornos del Sistema Inmunológico:~~ reacciones alérgicas.

~~Trastornos Vasculares:~~ hemorragia (sangrado en cualquier sitio).

~~Trastornos Hepatobiliares:~~ elevación transitoria de las transaminasas hepáticas (ASAT, ALAT).

~~Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración:~~ hematoma en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.

~~En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales:~~

~~Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático:~~ trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas).

~~Trastornos del Sistema Inmunológico:~~ reacciones anafilácticas.

~~Trastornos del Sistema Nervioso:~~ se han reportado sangramientos intracraneales y algunos han sido fatales.

~~Trastornos Gastrointestinales:~~ se han reportado sangramientos retroperitoneales y algunos han sido fatales.

~~Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo:~~ necrosis de la piel, alopecia, rash.

~~Lesión, Envenenamiento y Complicaciones de Procedimientos:~~ hematoma espinal o epidural (ver la Sección 4.3 Contraindicaciones y la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

~~Trastornos vasculares:~~ hemorragia (hemorragia en cualquier lugar), algunos de los casos informados han sido fatales.

~~Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración:~~ hematoma espinal o epidural (ver sección 4.3 Contraindicaciones y sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para uso).

4.9 Sobredosis Sobredosificación

Una dosis excesiva de dalteparina puede producir complicaciones hemorrágicas. 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).

Se debe tener especial precaución en evitar una sobredosis de protamina. Su administración puede causar severa hipotensión y reacciones anafilácticas. Debido a las reacciones fatales reportadas, debe ser administrada sólo cuando las técnicas de resucitación y tratamiento de shock anafiláctico estén disponibles.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 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.

5.3 Datos de seguridad preclínica ~~Información Preclínica de Seguridad~~**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL**

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 y cuando se evaluó en animales, tampoco se observaron ~~no~~ hubo efectos sobre la fertilidad, copulación o desarrollo peri y postnatal.

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

Según la última fórmula aprobada en el registro

Para las presentaciones de 7500, 12500, 15000, 18000 UI el listado de excipientes es el siguiente:

~~Hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para inyección c.s.~~

Para las presentaciones de 2500, 5000, 10000/ml, 10000/4ml el listado de excipientes es el siguiente: _____

~~Cloruro de Sodio, agua para inyectables c.s.~~

Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de Eficacia

36 meses.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje

Almacenar a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

~~Fragmin solución inyectable 2.500 UI AntiXa/ 0,2 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.~~

~~Fragmin solución inyectable 5.000 UI AntiXa/ 0,2 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.~~

~~Fragmin solución inyectable 7.500 UI AntiXa/ 0,3 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.~~

~~Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I o ampollas de vidrio incoloro tipo I etiquetadas en termoformado de PVC.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FRAGMIN SOLUCIÓN INYECTABLE****2.500 U.I. ANTIXa / 0,2 mL**

~~— Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ 4 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de vidrio incoloro tipo I, etiquetado en termoformado de PVC.~~

~~— Fragmin solución inyectable 12.500 UI AntiXa/ 0,5 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.~~

~~— Fragmin solución inyectable 15.000 UI AntiXa/ 0,6 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.~~

~~— Fragmin solución inyectable 18.000 UI AntiXa/ 0,72 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.~~

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 7.0
Según último autorizado en el registro sanitario.

PFIZER CHILE S.A.
DEPARTAMENTO MÉDICO
FONO: 2-22412035
PFIZER CHILE S.A.
DEPARTAMENTO MÉDICO
AV. LAS AMERICAS 173, CERRILLOS SANTIAGO.
FONO: 2412035

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**