



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DALTEPARINA SODICA  
FRAGMIN 10.000 UI/mL SOLUCION INYECTABLE P.B. 1.133

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA (SC), INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antitrombóticos. Grupo de heparina.  
**Código ATC:** B01AB04.

### 3.1. Farmacodinamia

Fragmin es un producto antitrombótico que contiene una heparina de bajo peso molecular denominada dalteparina sódica. La dalteparina sódica es una sal sódica de heparina despolimerizada, obtenida por degradación de heparina de la mucosa intestinal porcina con ácido nitroso. La masa molecular media es de 6.000. El porcentaje de fragmentos con una masa molecular superior a 8.000 está entre 15 - 25 %, y el porcentaje de fragmentos con una masa molecular inferior a 3.000 está entre 5 - 13%.

El efecto antitrombótico de la dalteparina sódica depende de su capacidad para potenciar la inhibición del factor Xa y de la trombina por la antitrombina (AT). La dalteparina sódica muestra una capacidad relativamente mayor para potenciar la inhibición del factor Xa que para prolongar el tiempo de coagulación del plasma (TTPA). La dalteparina sódica posee un menor efecto sobre la función y adherencia plaquetaria que la heparina y, en consecuencia, un efecto mínimo sobre la hemostasia primaria. Se piensa, sin embargo, que algunas de las propiedades antitrombóticas de la dalteparina sódica son mediadas a través de su efecto sobre la pared vascular o el sistema fibrinolítico.

### 3.2. Farmacocinética

La vida media de la dalteparina tras su inyección IV es de 2 horas, y tras la administración SC, de 3 - 4 horas. La biodisponibilidad del principio activo tras su inyección SC es de aproximadamente el 90%, y la farmacocinética apenas depende de la dosis. La vida media se prolonga en los pacientes urémicos. La dalteparina sódica se elimina fundamentalmente por el riñón.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

La toxicidad aguda de la dalteparina sódica es considerablemente menor que la de la heparina. El único dato significativo que se ha observado en todos los estudios de toxicidad tras la administración subcutánea de altas dosis, es una hemorragia en el lugar de inyección cuya incidencia y gravedad se relacionan con la dosis. No se ha detectado ningún efecto acumulativo de las hemorragias en los lugares de inyección.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La reacción hemorrágica se tradujo en cambios del efecto anticoagulante, dependientes de la dosis, a juzgar por TTPA y la actividad anti-Xa.

No se pudo demostrar que la dalteparina sódica ejerciera un mayor efecto osteopéxico que la heparina, ya que la actividad osteopélica de dosis equivalentes resultó similar. Los resultados obtenidos no revelaron toxicidad orgánica, con independencia de la vía de administración, posología o duración del tratamiento. Tampoco se hallaron efectos mutagénicos. No se ha descrito ninguna acción embriotóxica o teratógena, ni tampoco se han observado anomalías de la capacidad reproductora o desarrollo peri o postnatal.

## 4. INDICACIONES

Profilaxis de procesos tromboembólicos pre y postoperatorios.

Cirugía general de cadera o asociada a otros factores de riesgo.

Trombosis venosa profunda.

Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.

Prevención de la coagulación en el sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y la hemofiltración asociada con la insuficiencia renal aguda o crónica.

Profilaxis de pacientes con riesgo de presentar tromboembolismo venoso profundo debido a inmovilización prolongada o movilización seriamente restringida.

Prevención de recurrencias de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Tromboprofilaxis preoperatoria

2500 UI subcutánea, 1 - 2 horas antes de la operación.

Postoperatorio 2500 UI subcutánea/día, por 7 días.

#### Cirugía general de cadera o asociada a otros factores de riesgo

2500 UI subcutánea, 1 - 2 horas antes de la operación y 2500 UI 12 horas después.

Luego 5000 UI subcutánea cada mañana por 5 - 7 días.

#### Trombosis Venosa Profunda:

200 UI/kg/día subcutáneo en una dosis o dividida en 2 dosis (cada 12 horas), sin exceder 18000 UI/día.

#### Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:

120 UI/kg dos veces al día.

Dosis máxima 10.000 UI cada 12 horas

## **Prevención de coágulos durante la hemodiálisis y hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal**

### Hemodiálisis y hemofiltración hasta 4 horas de duración

5.000 UI en bolo intravenoso.

### Hemodiálisis y hemofiltración mayor a 4 horas de duración

Bolo intravenoso de 30 - 40 UI/Kg seguido de una infusión intravenosa de 10 - 15 UI/Kg/hora, manteniendo los niveles de anti-Xa de 0,5 - 1 UI/mL.

### Profilaxis de pacientes con riesgo de presentar tromboembolismo venoso profundo debido a inmovilización prolongada o movilización seriamente restringida

5000 UI/día, vía subcutánea.

### Prevención de recurrencias de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos

200 UI/Kg/día por vía subcutánea, una vez al día, durante un mes. Luego continuar con 150 UI/Kg/día por vía subcutánea, una vez al día por 5 meses.

Dosis máxima diaria: 18.000 UI/día

## **5.2. Dosis máxima**

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

### **Insuficiencia renal**

En caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina de  $>3$  x LSN, debe ajustarse la dosis de dalteparina para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5 - 1,5 UI/mL) medido a las 4 - 6 horas tras la inyección de dalteparina. Si el nivel anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, debe aumentarse o reducirse la dosis de dalteparina, respectivamente, utilizando jeringas con otra dosis y debe repetirse la determinación anti-Xa tras administrar 3 - 4 nuevas dosis. Este ajuste de dosis debe repetirse hasta que se obtenga el nivel anti-Xa terapéutico.

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dalteparina sódica en pacientes pediátricos.

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Técnica de la inyección subcutánea: La inyección debe ser realizada en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral y posterolateral, alternativamente en el lado derecho e izquierdo. La aguja debe ser introducida de forma completa, perpendicularmente y no tangencialmente en el espesor de un pliegue cutáneo formado entre el pulgar y el índice, y que debe ser mantenido durante toda la inyección.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Compatibilidad con soluciones IV: La dalteparina es compatible con solución para infusión de cloruro de sodio isotónico (9 mg/mL) o de glucosa isotónica (50 mg/mL) en frascos de vidrio y recipientes de plástico.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones tromboembólicas asociadas) \*.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas\*.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuencia no conocida: Se han reportado hemorragias intracraneales, algunas han sido mortales\*.

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hemorragia.

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuencia no conocida: Se han reportado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales\*.

### **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Elevación transitoria de las transaminasas hepáticas (Aspartato aminotransferasa, Alanina aminotransferasa).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Raras: Necrosis cutánea, alopecia transitoria.

Frecuencia no conocida: Exantema\*.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Hematoma subcutáneo en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección.

## **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuencia no conocida: Hematoma espinal o epidural.

\* No se puede establecer con los datos disponibles.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

La administración concomitante de fármacos que actúan sobre la hemostasia como los fármacos trombolíticos, otros anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, ácido acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antagonistas de la vitamina K y dextrano, puede potenciar el efecto anticoagulante de Fragmin.

Sin embargo, a menos que exista una contraindicación concreta, los pacientes con enfermedad coronaria inestable, es decir, con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, deben recibir ácido acetilsalicílico en dosis bajas por vía oral.

Dado que las dosis analgésicas/antiinflamatorias de los AINES y AAS reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y en consecuencia el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, debe tenerse especial precaución cuando se administre dalteparina junto con AINES o dosis elevadas de AAS en pacientes con insuficiencia renal.

Como la heparina ha demostrado que interacciona con la nitroglicerina intravenosa, dosis elevadas de penicilina, sulfpirazona, probenecid y ácido etacrínico, citostáticos, quinidina, antihistamínicos, digitálicos, tetraciclinas, tabaco y ácido ascórbico, no pueden descartarse estas interacciones para dalteparina.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1. Generales**

No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematomas, debe evitarse la inyección intramuscular de otros fármacos cuando la dosis de dalteparina supere las 5.000 UI en 24 horas.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe realizar control periódico de los parámetros hematológicos y de coagulación.

En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia como aquellos con trombocitopenia, defectos plaquetarios, insuficiencia renal o hepática grave, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, dalteparina debe utilizarse con precaución. Asimismo, altas dosis de dalteparina deben administrarse con cautela en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a un proceso quirúrgico.

Si ocurre un infarto de miocardio transmural en un paciente con enfermedad coronaria inestable, es decir, con angina inestable o con infarto de miocardio sin onda Q, en el que esté indicado el tratamiento trombolítico, no es necesario suspender el tratamiento con Fragmin, aunque éste puede incrementar el riesgo de hemorragia.

## **Monitorización de los niveles Anti-Xa**

Normalmente no es necesario, pero pacientes con insuficiencia renal, o pacientes extremadamente delgados o con obesidad mórbida, o que estén en riesgo de sufrir hemorragia o repetir la trombosis, debe considerarse la monitorización el efecto anticoagulante de dalteparina. Las pruebas de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico se consideran los métodos de elección para determinar los niveles anti-Xa. Se recomienda no utilizar el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o el tiempo de protrombina (TP) como método para medir los niveles de anti-Xa, ya que son pruebas relativamente insensibles a la actividad de dalteparina. El aumento de la dosis de Dalteparina con objeto de prolongar TTPA, puede provocar una sobredosificación y hemorragia.

Por lo general los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica en tratamiento con dalteparina, requieren menos ajustes de dosis y en consecuencia menos controles de los niveles anti-Xa. Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda pueden ser más inestables y precisarán una monitorización más completa de los niveles anti-Xa.

## **Hiperpotasemia**

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona dando lugar a hiperpotasemia, en especial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, niveles de potasio en plasma elevados o que reciben tratamiento con fármacos ahorradores de potasio.

El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar normalmente a medida que se prolonga el tratamiento, pero normalmente es reversible al interrumpirlo. Deben vigilarse los niveles plasmáticos de potasio en aquellos pacientes con riesgo de sufrir hiperpotasemia, antes de iniciar el tratamiento con heparinas y después controlarlo regularmente especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Anestesia epidural o espinal**

En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción raquídea, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo transcurrir al menos de 10 a 12 horas para las heparinas de bajo peso molecular. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. En aquellos pacientes que reciben dosis terapéuticas de dalteparina altas (por ejemplo, de 100 UI/kg a 120 UI/kg cada 12 horas o 200 UI/kg una vez al día), el intervalo debe ser como mínimo de 24 horas.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural, debe extremarse la vigilancia del paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

## **Enfermedad cardíaca**

No se han realizado estudios adecuados para determinar la seguridad y el uso efectivo de Fragmin en la prevención de la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvular cardíaca. Las dosis profilácticas de Fragmin no son suficientes para prevenir la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvular cardíaca. No se puede recomendar el uso de Fragmin para este propósito.

En tratamientos prolongados de enfermedad arterial coronaria inestable como, por ejemplo, antes de una revascularización, se debe considerar la reducción de la dosis cuando existe una insuficiencia renal (S-creatinina > 150  $\mu$ mol/L).



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trombocitopenia**

Antes de iniciar el tratamiento con dalteparina y de forma regular durante el mismo, se recomienda realizar recuentos de plaquetas. Es necesaria una precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ $\mu$ l o mm<sup>3</sup>) durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda un estudio *in vitro* de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparinas o heparinas de bajo peso molecular. Debe interrumpirse el tratamiento con heparina si el resultado de este estudio *in vitro* es positivo o no concluyente, o no se realiza el estudio.

## **Intercambiabilidad con otros anticoagulantes**

No se puede intercambiar dalteparina (unidad por unidad) con heparinas no fraccionadas, otras heparinas de bajo peso molecular, o polisacáridos sintéticos. Cada uno de estos medicamentos difieren en sus materias primas, proceso de fabricación, propiedades físico-químicas, biológicas y clínicas, que conducen a diferencias en la identidad bioquímica, dosis, y posiblemente en la eficacia clínica y seguridad. Cada uno de estos medicamentos es único y tiene sus propias instrucciones de uso.

El tratamiento a largo plazo con heparinas se ha asociado con la aparición de osteoporosis.

Se dispone de información limitada sobre la seguridad y eficacia de dalteparina en pacientes pediátricos.

Dentro del intervalo de dosis terapéuticas, los pacientes de edad avanzada (especialmente a partir de los 80 años) pueden tener mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes

## **8.2. Embarazo**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## **8.3. Lactancia**

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## **8.4. Fertilidad**

Los datos clínicos actuales no demuestran que la dalteparina sódica afecte a la fertilidad. No ha detectado ningún efecto de la dalteparina sódica en la fertilidad, el coito o el desarrollo perinatal y posnatal en los ensayos realizados con animales.

## **8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de fragmin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a otras heparinas de bajo peso molecular, otras heparinas, o a productos derivados del cerdo.

Historia confirmada o sospechosa de trombocitopenia de origen inmunológico inducida por heparinas.

Sangrados activos clínicamente significativos (tales como ulceración o sangrado gastrointestinal, o hemorragia cerebral).

Alteraciones graves de la coagulación.

Endocarditis séptica aguda o subaguda.

Reciente traumatismo o cirugía del sistema nervioso central, ojos y oído.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

El aumento de la dosis de dalteparina con objeto de prolongar TTPA, puede provocar una sobredosificación y hemorragia.

### 10.2. Tratamiento

El efecto anticoagulante inducido por la dalteparina sódica puede ser inhibido con la protamina. La prolongación del tiempo de coagulación se neutraliza completamente, pero la actividad anti-Xa de dalteparina se mantiene en un 25 - 50%.

Cada mg de protamina neutraliza parcialmente el efecto de 100 unidades (anti-Xa) de dalteparina sódica. La propia protamina inhibe la hemostasia primaria y sólo debe utilizarse como medida de emergencia.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea, Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

### ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica

No se administre por vía Intramuscular

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020