

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fragmin 2500 U.I./ml solução injetável  
Fragmin 2500 U.I./0,2 ml solução injetável  
Fragmin 5000 U.I./0,2 ml solução injetável  
Fragmin 7500 U.I./0,3 ml solução injetável  
Fragmin 12 500 U.I./0,5 ml solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dalteparina sódica.

A atividade é apresentada em unidades internacionais (U.I.) anti-Xa do 1º Standard Internacional da Heparina de Baixo Peso Molecular.

Conteúdo em substância ativa:

| Apresentação   | 1 ml de solução contém | Conteúdo total do recipiente |
|--|------------------------|------------------------------|
| 1. Fragmin 2500 U.I./ml, 4 ml/frasco para injetáveis           | 2500 U.I.              | 10 000 U.I.                  |
| 2. Fragmin 2500 U.I./0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única   | 12 500 U.I.            | 2500 U.I.                    |
| 3. Fragmin 5000 U.I./0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única   | 25 000 U.I.            | 5000 U.I.                    |
| 4. Fragmin 7500 U.I./0,3 ml, seringa pré-cheia de dose única   | 25 000 U.I.            | 7500 U.I.                    |
| 5. Fragmin 12 500 U.I./0,5 ml, seringa pré-cheia de dose única | 25 000 U.I.            | 12 500 U.I.                  |

Excipiente com efeito conhecido

Fragmin 2500 U.I./ml (frasco para injetáveis de 4 ml) contém 24,2 mg de sódio por cada frasco (cerca de 11 mg de sódio por ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução injetável, límpida, incolor ou ligeiramente amarelada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

1. Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) em fase aguda e embolia pulmonar (EP).
2. Prevenção da coagulação na circulação extracorporeal durante a hemodiálise e a hemofiltração relacionadas com a insuficiência renal crónica.
3. Profilaxia das complicações tromboembólicas relacionadas com a cirurgia.
4. Doença coronária instável, ou seja, angina instável e enfarte do miocárdio sem ondas Q.
5. Profilaxia das complicações tromboembólicas em doentes com limitação da mobilidade devido a doença aguda.
6. Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) sintomático e prevenção prolongada da sua recorrência em doentes com cancro.

#### População pediátrica

Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) sintomático em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 mês.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Não administrar Fragmin por via intramuscular.

Fragmin é administrado por via subcutânea em todas as indicações, exceto na indicação 'Prevenção da coagulação na circulação extracorporeal durante a hemodiálise e hemofiltração', onde a administração é feita por via intravenosa (apenas para o frasco para injetáveis) ou no lado arterial do sistema extracorporeal (para o frasco para injetáveis e seringas pré-cheias).

#### 1. Tratamento da trombose venosa profunda em fase aguda e embolia pulmonar

O Fragmin pode ser administrado por via subcutânea numa injeção de dose única uma vez por dia ou em duas injeções diárias. Pode ser iniciada imediatamente a anticoagulação simultânea com antagonistas da vitamina K por via oral. Deve continuar-se o tratamento combinado até que os níveis do complexo da protrombina atinjam um nível terapêutico (normalmente, entre 4 a 5 dias). O tratamento de doentes em ambulatório é possível, administrando-se as mesmas doses recomendadas para tratamento num hospital ou clínica.

*Administração uma vez por dia:*

A dose de 200 U.I./kg de peso corporal, é administrada por via subcutânea, uma vez por dia, até ao máximo de 18 000 U.I.. Não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante.

A dose pode ser adaptada às seringas pré-cheias de dose única, tal como é apresentado no quadro seguinte:

Tabela 1 – Determinação da dose de dalteparina em função do peso corporal

| <b>Peso corporal (kg)</b> | <b>Dose (U.I.)</b> |
|---------------------------|--------------------|
| 46-56                     | 10 000 U.I.        |
| 57-68                     | 12 500 U.I.        |
| 69-82                     | 15 000 U.I.        |
| 83 ou superior            | 18 000 U.I.        |

*Administração duas vezes por dia:*

Em alternativa, pode ser administrada a dose de 100 U.I./kg de peso corporal, por via subcutânea, duas vezes por dia. Normalmente não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante, mas deve ser considerada em populações específicas de doentes (ver secção 4.4). As amostras devem ser colhidas durante os níveis plasmáticos máximos (3 a 4 horas após a injeção subcutânea). Os níveis plasmáticos máximos recomendados estão compreendidos entre 0,5 e 1,0 U.I. de anti-Xa/ml.

2. Prevenção da coagulação na circulação extracorporeal durante a hemodiálise e hemofiltração

Fragmin deve ser administrado por via intravenosa (apenas para o frasco para injetáveis) ou na linha arterial do sistema extracorporeal da diálise (para o frasco para injetáveis e seringas pré-cheias).

- *Doentes com insuficiência renal crónica ou doentes sem risco conhecido de hemorragia*  
Estes doentes normalmente requerem poucos ajustes de dose e, por conseguinte, na maioria dos doentes não é necessária a monitorização dos níveis anti-Xa.

- *Hemodiálise e hemofiltração com duração máxima de 4 horas*

Deve ser administrada uma única injeção em bólus de 5000 U.I. de Fragmin por via intravenosa ou no lado arterial do sistema extracorporeal, no início do procedimento. A dose inicial recomendada é de 5000 U.I. Alternativamente, pode ser utilizada uma dose inicial mais baixa quando clinicamente indicado.

A dose inicial de 5000 U.I. de Fragmin para o regime posológico de bólus único pode ser ajustada, sessão a sessão, com base no resultado da diálise anterior. A dose pode ser aumentada ou diminuída em gradações de 500 U.I ou 1000 U.I. de anti-Xa até ser obtido um resultado satisfatório (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

3. Profilaxia das complicações tromboembólicas relacionadas com a cirurgia

Administrar Fragmin por via subcutânea. Geralmente, não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante. Se realizada, as amostras devem ser colhidas durante os níveis plasmáticos máximos (3 a 4 horas após a injeção subcutânea). A dose habitualmente recomendada origina níveis plasmáticos máximos compreendidos entre 0,1 e 0,4 U.I. de anti-Xa/ml.

*- Cirurgia geral*

Selecionar a posologia apropriada conforme o descrito seguidamente.

*-Doentes com risco de complicações tromboembólicas*

Administrar 2 500 U.I. de Fragmin por via subcutânea nas 2 horas anteriores à intervenção cirúrgica, seguido de 2500 U.I. por via subcutânea todas as manhãs pós-cirurgia, até o doente se movimentar (geralmente 5-7 dias ou períodos mais longos).

*-Doentes com fatores de risco adicionais para tromboembolia (por ex., doença neoplásica)*

Administrar Fragmin até o doente se movimentar (geralmente 5-7 dias ou períodos mais longos).

-Início no dia anterior da intervenção cirúrgica: administrar 5000 U.I. de Fragmin por via subcutânea na noite anterior à intervenção cirúrgica, seguido de 5000 U.I. por via subcutânea nas noites seguintes.

- Início no dia da intervenção cirúrgica: administrar 2500 U.I. de Fragmin por via subcutânea nas 2 horas anteriores à intervenção cirúrgica, seguida de 2500 U.I. por via subcutânea 8 a 12 horas mais tarde, mas não antes de 4 horas após o final da cirurgia. Iniciando-se no dia após a cirurgia, administrar 5000 U.I. por via subcutânea em cada manhã.

*- Cirurgia ortopédica (como por exemplo cirurgia de substituição da anca)*

Administrar Fragmin até 5 semanas após a cirurgia, selecionando-se uma das posologias descritas seguidamente.

Tabela 2 – Regime posológico na cirurgia

| <b>Dose de dalteparina a ser administrada por via subcutânea</b> |                           |                                   |                             |                              |                        |
|--|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------|
| Administração da primeira dose de dalteparina                    | Noite anterior à cirurgia | Nas 2 horas anteriores à cirurgia | 4 a 8 horas após a cirurgia | 8 a 12 horas após a cirurgia | Período pós-operatório |
| Início no pré-operatório - noite anterior à cirurgia             | 5000 U.I.                 | -                                 | -                           | -                            | 5000 U.I. à noite      |

|  |   |           |                        |                        |                    |
|--|---|-----------|------------------------|------------------------|--------------------|
| Início no pré-operatório - dia da cirurgia | - | 2500 U.I. | -                      | 2500 U.I. <sup>1</sup> | 5000 U.I. de manhã |
| Início no pós-operatório                   | - | -         | 2500 U.I. <sup>1</sup> | -                      | 5000 U.I. por dia  |

<sup>1</sup> Permitir um intervalo mínimo de 4 horas após o final da cirurgia.

#### 4. Profilaxia das complicações tromboembólicas em doentes com limitação da mobilidade

Administrar 5000 U.I. de Fragmin por via subcutânea, uma vez por dia, geralmente durante 12 a 14 dias, ou períodos mais longos. Normalmente não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante.

#### 5. Doença coronária instável (angina instável e enfarte do miocárdio sem ondas Q)

Administrar 120 U.I./kg de peso corporal de Fragmin, por via subcutânea de 12 em 12 horas, até ao máximo de 10 000 U.I. por 12 horas. Recomenda-se o tratamento concomitante com o ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg por dia), exceto se estiver contraindicado.

O tratamento deve ser continuado até o doente se encontrar clinicamente estável (geralmente pelo menos durante seis dias) ou por períodos mais longos se o médico considerar ser benéfico. Posteriormente, a extensão do tratamento com uma dose fixa de Fragmin está recomendada até à realização de revascularização (tal como na angioplastia coronária transluminal percutânea ou cirurgia de bypass da artéria coronária). O período de tratamento total não deve exceder os 45 dias. A dose de Fragmin deve ser selecionada de acordo com o sexo e peso do doente.

- Na mulher com peso inferior a 80 kg e no homem com peso inferior 70 kg, administrar 5000 U.I. por via subcutânea de 12 em 12 horas.
- Na mulher com peso de pelo menos 80 kg e no homem com peso de pelo menos 70 kg, administrar 7500 U.I. por via subcutânea de 12 em 12 horas.

Normalmente não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante, mas deve ser considerada em populações específicas de doentes (ver secção 4.4). As amostras devem ser colhidas durante os níveis plasmáticos máximos (3 a 4 horas após a injeção subcutânea). Os níveis plasmáticos máximos recomendados estão compreendidos entre 0,5 e 1,0 U.I. de anti-Xa/ml.

#### 6. Tratamento prolongado do tromboembolismo venoso sintomático para diminuir a sua recorrência em doentes com cancro.

*Mês 1:*

Administrar 200 U.I./kg de peso corporal, por via subcutânea, uma vez ao dia, durante os primeiros 30 dias de tratamento. A dose máxima diária não deve exceder 18 000 U.I.

*Meses 2-6:*

Deve ser administrada uma dose de Fragmin de aproximadamente 150 U.I./kg de peso corporal, por via subcutânea, uma vez por dia, utilizando as seringas pré-cheias de dose única de acordo com a Tabela 3:

Tabela 3 – Determinação da dose para os meses 2 a 6

| <b>Peso corporal (Kg)</b> | <b>Dose de dalteparina (U.I.)</b> |
|---------------------------|-----------------------------------|
| ≤ 56                      | 7500                              |
| 57 a 68                   | 10 000                            |
| 69 a 82                   | 12 500                            |
| 83 a 98                   | 15 000                            |
| ≥ 99                      | 18 000                            |

#### Redução da dose na trombocitopenia induzida por quimioterapia

##### *Trombocitopenia*

No caso de trombocitopenia induzida por quimioterapia em que a contagem de plaquetas é menor que 50 000/mm<sup>3</sup>, o tratamento com dalteparina deve ser interrompido até ocorrer recuperação para níveis acima de 50 000/mm<sup>3</sup>.

Para contagens de plaquetas entre 50 000/mm<sup>3</sup> e 100 000/mm<sup>3</sup>, a dalteparina deve ser reduzida em 17% a 33% da dose inicial, dependendo do peso do doente (ver tabela seguinte). Assim que a contagem de plaquetas recuperar para níveis iguais ou superiores a 100 000/mm<sup>3</sup>, a dose completa de dalteparina deve ser reiniciada.

Tabela 4 – Redução da dose de dalteparina em caso de trombocitopenia (50 000 – 100 000/ mm<sup>3</sup>)

| <b>Peso corporal (Kg)</b> | <b>Dose de dalteparina programada (U.I.)</b> | <b>Dose de dalteparina reduzida (U.I.)</b> | <b>Média da redução de dose (%)</b> |
|---------------------------|--|--|-------------------------------------|
| ≤ 56                      | 7500   | 5000                                       | 33                                  |
| 57 a 68                   | 10 000                                       | 7500                                       | 25                                  |
| 69 a 82                   | 12 500                                       | 10 000                                     | 20                                  |
| 83 a 98                   | 15 000                                       | 12 500                                     | 17                                  |
| ≥ 99                      | 18 000                                       | 15 000                                     | 17                                  |

##### *Insuficiência renal*

No caso de insuficiência renal significativa, definida por um nível de creatinina superior a 3 vezes o limite superior do normal, a dose de dalteparina deve ser ajustada de forma a manter um nível terapêutico de 1 U.I./ml anti-Xa (margem de 0,5 a 1,5 U.I./ml), medido 4 a 6 horas após a administração de Fragmin.

Caso o nível anti-Xa esteja abaixo ou acima da margem terapêutica, a dose de dalteparina deve ser aumentada ou diminuída, respectivamente, utilizando uma formulação em seringa pré-cheia. A medição dos níveis de anti-Xa deve ser repetida após 3 a 4 novas doses. Este ajuste de dose deve ser repetido até o nível terapêutico anti-Xa ser alcançado.

#### População pediátrica

Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) sintomático em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 mês.

Recomenda-se uma concentração de 2500 U.I./ml para garantir a exatidão da dosagem para a coorte de idade mais jovem.

*Tratamento do tromboembolismo venoso sintomático em doentes pediátricos*

A dose inicial recomendada de acordo com a idade pediátrica é apresentada na tabela a seguir.

| Tabela 5 - Doses iniciais para doentes pediátricos com TEV sintomático |                               |
|--|-------------------------------|
| Grupo etário   | Dose inicial                  |
| 1 mês a menos de 2 anos  | 150 U.I/kg duas vezes por dia |
| 2 anos a menos de 8 anos   | 125 U.I/kg duas vezes por dia |
| 8 anos a menos de 18 anos  | 100 U.I/kg duas vezes por dia |

*Monitorização dos níveis de anti-Xa em crianças*

Após o início da administração de Fragmin, o nível de anti-Xa deve ser medido inicialmente após a primeira, segunda ou terceira dose. As amostras para medição do nível de anti-Xa devem ser colhidas 4 horas após a administração.

As doses devem ser ajustadas em incrementos de 25 U.I./kg para atingir o nível de anti-Xa alvo entre 0,5 U.I./ml e 1 U.I./ml e o nível de anti-Xa deve ser medido após cada ajuste. A dose de manutenção deve ser individualizada com base na dose que atinge o nível de anti-Xa alvo colhido 4 horas após a administração.

A monitorização dos níveis de anti-Xa deve ser continuada até ser estabelecida uma dose de manutenção adequada e continuada periodicamente de modo a manter o nível de anti-Xa alvo. Nas crianças mais pequenas, recomenda-se que a monitorização inicial dos níveis de anti-Xa comece antes da primeira dose, podendo ser necessária uma monitorização mais frequente daí em diante para orientar os ajustes posológicos até que sejam alcançados os níveis-alvo de anti-Xa (ver secções 5.1 e 5.2).

No caso de função renal baixa ou fisiologicamente alterada, como nos recém-nascidos, é necessária uma monitorização cuidadosa dos níveis de anti-Xa.

Como acontece com todos os agentes antitrombóticos, existe um risco de hemorragia sistémica com a administração de Fragmin. Em doentes operados recentemente, a utilização de Fragmin em doses elevadas deve ser efetuada com precaução. Depois de iniciado o tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a complicações hemorrágicas. Esta monitorização pode ser efetuada regularmente durante a observação física do doente, observação rigorosa do dreno cirúrgico e medições periódicas dos níveis de hemoglobina e anti-Xa.

A segurança e eficácia da dalteparina sódica para profilaxia do TEV em crianças não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis sobre a profilaxia do TEV encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Modo de administração

Não administrar Fragmin por via intramuscular.

Fragmin é administrado por via subcutânea em todas as indicações, exceto na indicação 'Prevenção da coagulação na circulação extracorporeal durante a hemodiálise e hemofiltração', onde a administração é feita por via intravenosa (apenas para o frasco para injetáveis) ou no lado arterial do sistema extracorporeal (para o frasco para injetáveis e seringas pré-cheias).

#### *População pediátrica:*

O Fragmin é administrado por via subcutânea, de preferência no tecido subcutâneo abdominal ântero-lateral ou postero-lateral, ou na região lateral da coxa num ângulo entre 45° e 90°.

As instruções completas para a administração do Fragmin são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

### **4.3 Contraindicações**

Fragmin não deve ser administrado se o doente apresentar:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou outras heparinas de baixo peso molecular, a heparina por exemplo, em caso de história confirmada ou suspeita de indução de trombocitopenia imunologicamente mediada pela heparina (tipo II) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Úlcera gastroduodenal aguda e hemorragia cerebral ou outra hemorragia ativa.
- Alterações graves da coagulação.
- Endocardite séptica aguda ou subaguda.
- Lesões ou cirurgias ao sistema nervoso central, olhos e ouvidos.

A anestesia epidural ou punção lombar está contraindicada em doentes a receber tratamento com doses elevadas de heparina (como por exemplo no tratamento da trombose venosa profunda em fase aguda, embolia pulmonar e na doença coronária instável).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Risco de hemorragia

É recomendada precaução em situações de trombocitopenia, alterações plaquetárias, insuficiência renal ou hepática grave, hipertensão não controlada, retinopatia hipertensiva ou diabética. Devem também ser tomadas precauções no tratamento com doses elevadas de Fragmin (como no tratamento da trombose venosa profunda, embolia pulmonar e na



doença coronária instável) em doentes submetidos recentemente a uma cirurgia ou com outras situações suspeitas de risco aumentado de hemorragia.

### Anestesia neuroaxial

Em doentes sujeitos a anestesia neuroaxial (anestesia epidural/raquidiana) ou punção lombar, existe o risco de desenvolverem hematoma epidural ou raquidiano que pode, conseqüentemente, originar paralisia prolongada ou permanente. O risco destes eventos está aumentado com a utilização de cateter epidural ou lombar em anestesia com a utilização concomitante de medicamentos que afetam a hemóstase (tais como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da agregação plaquetária ou outros anticoagulantes). Aparentemente o risco também está aumentado na punção epidural ou lombar traumática ou repetida.

Os doentes devem ser monitorizados frequentemente no sentido de serem detetados quaisquer sinais ou sintomas de disfunção neurológica.

A inserção ou remoção do cateter epidural ou lombar deve ser adiada para 10 a 12 horas após a administração de doses de dalteparina para profilaxia de trombose. Para os doentes que recebam doses terapêuticas de dalteparina mais elevadas (nomeadamente, 100 U.I./kg a 120 U.I./kg, a cada 12 horas, ou 200 U.I./kg, uma vez por dia), o intervalo deve ser de 24 horas, no mínimo.

Se um médico, de acordo com o seu parecer clínico, decidir administrar anticoagulantes no contexto da anestesia epidural ou raquidiana deve ser efetuada uma vigilância rigorosa e uma monitorização frequente para detetar quaisquer sinais e sintomas de disfunção neurológica, como dorsalgia, défices sensoriais ou motores (parestesia nos membros inferiores) e disfunção intestinal ou da bexiga. O pessoal de enfermagem deve estar preparado para detetar estes sinais e sintomas. Os doentes devem receber instruções no sentido de informarem imediatamente um enfermeiro ou médico, caso experienciem algum dos sinais ou sintomas mencionados.

Se houver suspeita de sinais ou sintomas de hematoma epidural ou raquidiano o diagnóstico e tratamento urgentes podem incluir a descompressão da espinal medula.

### Doenças cardíacas

Não existem quaisquer estudos adequados para avaliar a segurança e a efetividade de Fragmin na prevenção da trombose valvular em doentes com válvulas cardíacas prostéticas. A administração de doses profiláticas de Fragmin não é suficiente para prevenir a trombose valvular em doentes com válvulas cardíacas prostéticas. Por conseguinte, a utilização de Fragmin não pode ser recomendada para este efeito.

No tratamento prolongado da doença coronária instável, por exemplo, antes da revascularização, deve ser considerada a redução da dose quando a função renal está diminuída (S-creatinina > 150 micromol/l).

Se um doente com doença arterial coronária instável (angina instável ou enfarte sem onda Q) tiver um enfarte do miocárdio, o tratamento trombolítico pode ser considerado

necessário. Isto não significa que o tratamento com dalteparina deva ser descontinuado, mas aumenta o risco de hemorragia.

### Hipercaliemia

A heparina pode suprimir a secreção suprarrenal de aldosterona levando a hipercaliemia, especialmente em doentes com diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, acidose metabólica pré-existente, níveis plasmáticos de potássio aumentados ou que tomem fármacos poupadores de potássio. O risco de hipercaliemia parece aumentar durante o tratamento, mas é geralmente reversível. Em doentes em risco, os níveis de potássio plasmático devem ser medidos antes de se iniciar o tratamento com heparina e monitorizados periodicamente durante o tratamento, especialmente, se o tratamento se prolongar por mais de 7 dias.

É recomendável efetuar uma contagem de plaquetas antes de ser iniciado o tratamento com dalteparina, e regularmente durante o tratamento.

### Trombocitopenia

É necessária precaução especial em caso de evolução rápida de trombocitopenia e surgimento de trombocitopenia grave (<100 000/microlitro) associada a testes in vitro de anticorpos plaquetários com resultados positivos ou inconclusivos, na presença de dalteparina ou de outras heparinas de baixo peso molecular e/ou heparina.

### Monitorização dos níveis de Anti-Xa

Geralmente, não é necessário monitorizar o efeito anticoagulante da dalteparina. Contudo, deve ser considerado em populações específicas de doentes como sejam os doentes pediátricos, doentes com insuficiência renal, doentes muito magros ou com obesidade mórbida, grávidas ou doentes com risco superior de hemorragia ou de recidiva de trombose.

O tempo necessário para formação do coágulo, medido como APTT (tempo de tromboplastina parcial ativada) sofre apenas um prolongamento moderado com a dalteparina. O aumento da dose visando o prolongamento do APTT pode levar ao risco de sobredosagem ou hemorragia. Para efeitos de monitorização laboratorial, são recomendados os métodos de determinação do nível de anti-Xa.

Doentes crónicos, em hemodiálise, com necessidade de dalteparina, em regra, necessitam de menos ajustes de dose e, conseqüentemente, de menos controlo dos níveis anti-Xa.

A atividade biológica das diferentes heparinas de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou polissacarídeos sintéticos, não pode ser expressa num teste que permita a comparação simples de dose entre diferentes preparações. Portanto, é importante que as instruções de utilização dos respetivos medicamentos sejam consideradas.

### Administração

Fragmin não deve ser administrado por via intramuscular. Devido ao risco de hematoma, deve ser evitada a administração de outros medicamentos por via intramuscular quando a dose diária de dalteparina é superior a 5000 U.I.

### População pediátrica

Os níveis de anti-Xa devem ser monitorizados durante o início do tratamento e após qualquer ajuste de dose (ver secção 4.2).

Não existem dados em crianças com trombose dos seios e veias cerebrais que tenham uma infeção do SNC. O risco de hemorragia deve ser avaliado cuidadosamente antes e durante a terapêutica com dalteparina.

### Idosos

Os doentes idosos (especialmente doentes com 80 anos ou mais) podem ter um risco aumentado de complicações hemorrágicas no intervalo de doses terapêuticas. É aconselhada uma cuidadosa monitorização clínica.

### Reações alérgicas

A proteção da agulha da seringa pré-cheia de Fragmin pode conter látex (borracha natural) que pode causar reações alérgicas graves em indivíduos com hipersensibilidade ao látex (borracha natural).

### Sódio

Fragmin 2500 U.I./0,2 ml, Fragmin 5000 U.I./0,2 ml, Fragmin 7500 U.I./0,3 ml e Fragmin 12 500 U.I./0,5 ml contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”. Os doentes a realizar dietas com baixo teor de sódio e os pais cujos filhos recebem tratamento com Fragmin podem ser informados de que estas formulações do medicamento são praticamente “isentas de sódio”.

Fragmin 2500 U.I./ml, frascos para injetáveis de 4 ml, contém 24,2 mg de sódio por frasco, equivalente a 1,21% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A administração simultânea de medicamentos com ação na função hemostática, como antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroides, antagonistas dos recetores GP IIb/IIIa, antagonistas da vitamina K, trombolíticos e dextrano, podem intensificar o efeito anticoagulante da dalteparina.

São necessários cuidados especiais quando se administra dalteparina concomitantemente com AINEs, ou doses elevadas de ácido acetilsalicílico em doentes com falência renal, uma vez que estes analgésicos/anti-inflamatórios diminuem a produção de prostaglandinas e conseqüentemente o fluxo sanguíneo renal e a excreção renal.

No entanto, se não existirem contraindicações específicas, os doentes com doença coronária instável (angina instável e enfarte do miocárdio sem ondas Q) devem ser tratados com doses baixas de ácido acetilsalicílico.

Uma vez que a heparina tem demonstrado interação com a nitroglicerina intravenosa, penicilina em doses elevadas, sulfpirazona, probenecida, ácido etacrínico, agentes citostáticos, quinina, anti-histamínicos, digitálicos, tetraciclina, fumo de tabaco e ácido ascórbico, não pode ser excluída uma possível interação com a dalteparina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Fertilidade

Com base nos dados clínicos atuais, não existe evidência de que a dalteparina sódica produza efeitos na fertilidade. Não se observaram efeitos na fertilidade, na capacidade reprodutiva nem no desenvolvimento peri e pós-natal nos animais testados com dalteparina sódica.

##### Gravidez

A dalteparina não atravessa a placenta. Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1000 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Fragmin pode ser utilizado durante a gravidez, se clinicamente necessário.

Existem mais de 2000 casos publicados (estudos, séries de casos e relatórios de casos) sobre a administração de dalteparina na gravidez. Em comparação com a heparina não fracionada, foram notificadas uma menor tendência hemorrágica e uma redução do risco de fratura osteoporótica. O maior estudo prospectivo, "Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity" (ETHIG), envolveu 810 mulheres grávidas e estudou um regime terapêutico específico da gravidez para a estratificação do risco (risco reduzido, elevado ou muito elevado de tromboembolismo venoso), com doses diárias de dalteparina de 50 a 150 U.I./kg de peso corporal (em casos isolados, até um máximo de 200 U.I./kg de peso corporal). No entanto, são limitados os estudos controlados aleatorizados disponíveis sobre a utilização de heparinas de baixo peso molecular em grávidas.

Nos estudos em animais, a dalteparina não demonstrou atividade teratogénica ou fetotóxica (ver secção 5.3).

Durante o parto, está absolutamente contraindicada a anestesia epidural em mulheres que estejam a ser tratadas com doses elevadas de anticoagulante (ver secção 4.3). É recomendada precaução no tratamento de doentes com risco de hemorragia aumentado, como é o caso das mulheres grávidas em período perinatal (ver secção 4.4). Em mulheres no último trimestre de gravidez, foram determinados tempos de semivida de dalteparina anti-Xa de 4 a 5 horas.

Foram notificadas falhas terapêuticas em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas sujeitas a doses completas de anticoagulante de heparina de baixo peso molecular. O Fragmin não foi devidamente estudado para utilização em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protésicas.

### Amamentação

Apenas uma pequena quantidade de dalteparina passa para o leite materno. Estudos detetaram uma percentagem de 2 a 8% de fator anti-Xa no leite materno, relativamente aos níveis plasmáticos (15 mulheres, entre o 3º e o 5º dia de amamentação, 2 a 3 horas após administração subcutânea de dalteparina). O efeito anticoagulante nos bebés parece pouco provável.

Não pode ser excluída a possibilidade de risco para os lactentes. A decisão sobre a continuação/descontinuação da amamentação ou a continuação/descontinuação da terapêutica com Fragmin deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A dalteparina não influencia a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Cerca de 3% dos doentes que fizeram tratamento profilático reportaram efeitos secundários.

Os efeitos indesejáveis notificados e que podem estar possivelmente associados à dalteparina sódica, encontram-se descritos na tabela seguinte, de acordo com as seguintes frequências:

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10\ 000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>     | <b>Frequência</b> | <b>Reações adversas</b>   |
|--|-------------------|---|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Frequentes        | Trombocitopenia ligeira (tipo I), geralmente reversível durante o tratamento  |
|  | Desconhecido      | Trombocitopenia induzida por heparina (tipo II, com ou sem associação de complicações trombóticas) por mediação imunológica |
| Doenças do sistema imunitário            | Pouco frequentes  | Hipersensibilidade  |
|  | Desconhecido      | Reações anafiláticas  |
| Doenças do sistema nervoso               | Desconhecido      | Hemorragia intracraniana, fatal em alguns casos   |
| Vasculopatias                            | Frequentes        | Hemorragia  |
| Doenças gastrointestinais                | Desconhecido      | Hemorragia retroperitoneal, fatal em alguns casos   |
| Afeções hepatobiliares                   | Frequentes        | Aumento transitório das transaminases   |

|   |              |  |
|---|--------------|--|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                          | Raros        | Necrose dérmica, alopecia temporária                               |
|   | Desconhecido | Erupção cutânea  |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração          | Frequentes   | Hematoma subcutâneo no local da injeção<br>Dor no local de injeção |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Desconhecido | Hematoma epidural ou raquidiana                                    |

O risco de hemorragia está dependente da dose. A maioria das hemorragias é ligeira. Foram notificadas algumas hemorragias graves, em alguns dos casos fatais.

Os medicamentos com heparina podem causar hipoaldesteronismo que pode resultar num aumento do potássio plasmático. Podem surgir casos raros de hipercaliemia clinicamente significativa em doentes com falência renal crónica e diabetes mellitus (ver secção 4.4).

O tratamento prolongado com heparina foi associado a risco de osteoporose. Apesar deste efeito não ter sido observado com a dalteparina, o risco de osteoporose não deve ser excluído.

#### População pediátrica

É esperado que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças sejam as mesmas que nos adultos. A segurança da administração prolongada de dalteparina nesta população não foi ainda determinada.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

O efeito anticoagulante induzido pela dalteparina sódica pode ser inibido pela protamina (1 mg). Contudo, a protamina apresenta um efeito inibitório sobre a hemóstase primária e só deve ser utilizada em caso de emergência. A administração de 1 mg de protamina neutraliza parcialmente o efeito de 100 U.I. (anti-Xa) da dalteparina sódica (apesar de a indução do prolongamento do tempo de coagulação ser completamente neutralizada, mantém-se 25-50 % da atividade anti-Xa da dalteparina).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.3.1.1 Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos. Anticoagulantes. Heparinas, código ATC: B01AB04

O efeito antitrombótico da dalteparina sódica é devido à sua capacidade de potenciar a inibição do fator Xa e da trombina. A dalteparina sódica tem, de uma maneira geral, uma maior capacidade de potenciar a inibição do fator Xa do que de prolongar o tempo de coagulação plasmática (APTT). A dalteparina sódica tem um efeito menor na função e na adesão plaquetária do que a heparina e tem por isso, apenas um pequeno efeito na hemóstase primária.

Estudo Parrot (A6301091): um estudo de Fase IIIb, em regime aberto, em adultos com idade entre os 18 e os 85 anos, para otimizar o tratamento para a prevenção da coagulação dentro do sistema extracorporeal durante procedimento de hemodiálise em indivíduos com insuficiência renal crônica.

Tabela 6 – Dados demográficos do estudo e desenho do ensaio

| <b>Diagnóstico</b>  | <b>Dosagem, via e duração da administração da dalteparina</b>   | <b>Participantes do estudo</b>   |
|---|---|--|
| Indivíduos com insuficiência renal terminal com necessidade de 3 ou 4 sessões de hemodiálise (durante 4 horas ou menos) por semana, sem mais riscos conhecidos de hemorragia. | Dose única em bólus de 5000 U.I. administrada no lado arterial do dialisador, no início do procedimento. Esta dose podia ser ajustada com incrementos/decrementos de 500 U.I. ou 1000 U.I., ao critério do investigador. Os critérios para os ajustes de dose eram ocorrência de formação de coágulos de Grau 3 ou 4, hemorragia menor durante a hemodiálise ou entre sessões de hemodiálise, tempo de compressão do acesso prolongado (> 10 minutos) ou outros acontecimentos clínicos. Duração do estudo para um máximo de 20 sessões de hemodiálise. | 152 indivíduos incluídos e tratados<br><br>Sexo:<br>106 homens,<br>46 mulheres |

A proporção média de sessões de hemodiálise bem-sucedidas (definida como uma sessão de hemodiálise que foi concluída conforme o planejado, sem necessidade de conclusão prematura devido a formação de coágulos no circuito de hemodiálise) foi de 99,9% (2774 de 2776 sessões de hemodiálise avaliáveis; 50 sessões de hemodiálise foram excluídas da análise porque o efeito da dalteparina sódica não pôde ser avaliado), com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 99,7% a 100%. Nenhuma sessão de hemodiálise foi terminada prematuramente devido a um acontecimento de segurança de hemorragia.

Nos indivíduos que concluíram, pelo menos, uma sessão de hemodiálise, a dose de dalteparina foi ajustada em 79 (52,3%) indivíduos, e 72 (47,7%) indivíduos receberam a dose fixa padrão de 5000 U.I. por sessão de hemodiálise em todas as sessões de hemodiálise.

Não se constatarem evidências de bioacumulação de níveis séricos de anti-Xa. Para 2 participantes apenas, o valor pré-sessão de hemodiálise estava acima do limiar de < 0,4 U.I./ml na 10.<sup>a</sup> sessão de hemodiálise, mas encontrava-se resolvido na 20.<sup>a</sup> sessão de hemodiálise.

### População pediátrica

#### *Tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) sintomático em doentes pediátricos*

Um ensaio clínico aberto, multicêntrico de Fase 2 estudou 38 doentes pediátricos com trombose venosa profunda (TVP) aguda e/ou embolia pulmonar (EP) diagnosticados objetivamente. (24 do sexo masculino; 14 do sexo feminino) que representavam 5 coortes etárias, com cancro (N=26) e sem cancro (N= 12). Um total de 26 doentes concluíram o estudo e 12 descontinuaram prematuramente (4 devido a acontecimentos adversos, 3 doentes retiraram o seu consentimento e 5 por outras razões). Os doentes foram tratados com dalteparina duas vezes por dia durante até 3 meses, com doses iniciais de acordo com a idade e o peso e realizando ajustes de dose com incrementos de 25 U.I./kg.

A eficácia do tratamento em termos de regressão, progressão, resolução ou nenhuma alteração no TEV qualificador foi avaliada por modalidade de imagem na seleção e no fim do estudo (EOS).

No fim do estudo (N=34), 21 (61,8%) doentes alcançaram a resolução do TEV qualificador; 7 (20,6%) doentes apresentaram regressão, 2 (5,9%) doentes não apresentaram qualquer alteração, nenhum doente apresentou progressão e 4 (11,8%) doentes não contribuíram com dados para esta análise. Adicionalmente, 1 (2,9%) doente sofreu um novo TEV durante o estudo.

A mediana das doses de dalteparina (U.I./kg) necessárias para alcançar um nível de anti-Xa terapêutico (0,5 U.I./ml a 1,0 U.I./ml) durante o período de ajuste de dose de 7 dias são apresentadas na Tabela 7. Os níveis de anti-Xa terapêuticos (0,5 U.I./ml a 1,0 U.I./mL) foram alcançados dentro de (média) 2,6 dias. Os acontecimentos de hemorragia em doentes que receberam, pelo menos, uma dose do medicamento em estudo (N=38) incluíram 1 (2,6%) acontecimento de hemorragia major; 0 (0%) acontecimentos de hemorragia não major clinicamente relevantes; 16 (42,1%) acontecimentos de hemorragia minor e 14 (36,8%) doentes não tiveram acontecimentos de hemorragia.



Tabela 7 - Mediana das doses de manutenção de dalteparina (U.I./kg) após ajuste de dose (administrando incrementos de 25 U.I./kg) associadas ao nível de anti-Xa terapêutico (0,5 U.I./ml a 1,0 U.I./ml) por coorte de idade (N=34)

| <b>Coorte de idade</b>                          | <b>N</b> | <b>Mediana da dose (U.I./kg)</b> |
|---|----------|----------------------------------|
| 0 a menos de 8 semanas                          | 0        | N/A                              |
| Igual ou superior a 8 semanas a menos de 2 anos | 2        | 208                              |
| Igual ou superior a 2 anos a menos de 8 anos    | 8        | 128                              |
| Igual ou superior a 8 anos a menos de 12 anos   | 7        | 125                              |
| Igual ou superior a 12 anos a menos de 19 anos  | 17       | 117                              |

Um ensaio clínico prospetivo, multicêntrico, aleatorizado e controlado avaliou a duração da terapêutica para a trombose em 18 crianças (0 a 21 anos) que receberam tratamento anticoagulante com dalteparina duas vezes por dia e determinou a dose de dalteparina por quilograma necessária para alcançar um nível de anti-Xa de 0,5-1,0 U.I./ml às 4 a 6 horas após a administração da dose, por grupo etário (pré-especificado como lactentes < 12 meses, crianças 1 - < 13 anos e adolescentes 13 - < 21 anos).

Os resultados deste estudo demonstraram que a mediana (intervalo) das doses terapêuticas por grupo etário foram as seguintes: lactentes (n=3), 180 U.I./kg (146-181 U.I./kg); crianças (n=7), 125 U.I./kg (101-175 U.I./kg) e adolescentes (n=8), 100 U.I./kg (91-163 U.I./kg).

Uma análise retrospectiva analisou os resultados clínicos e laboratoriais da utilização profilática e terapêutica da dalteparina em crianças (0 - 18 anos de idade) numa única instituição (Mayo Clinic) no tratamento do TEV entre 1 de dezembro de 2000 e 31 de dezembro de 2011.

Foram revistos os dados de tratamento de um total de 166 doentes, incluindo 116 doentes que receberam doses profiláticas de dalteparina e 50 doentes que receberam doses terapêuticas. Os 50 doentes que receberam doses terapêuticas, uma ou duas vezes por dia, incluíram 13 doentes com idade inferior a 1 ano e 21 doentes com doença oncológica. Os resultados demonstraram que os doentes com menos de 1 ano de idade necessitaram de doses significativamente mais elevadas de acordo com o peso para alcançar níveis de anti-Xa terapêuticos comparativamente às crianças (1 a 10 anos) ou adolescentes (> 10 a 18 anos) (unidades de dose média/kg/dia; 396,6 versus 236,7 e 178,8 respetivamente,  $p < 0,0001$ ).

Das 50 crianças tratadas neste estudo retrospectivo, 17 eram crianças com menos de 2 anos de idade (média da idade de 6 meses, 10/17 do sexo masculino). A maioria das crianças (12/17) receberam tratamento duas vezes por dia com uma dose inicial mediana de dalteparina de 151 U.I./kg (intervalo 85 – 174 U.I./kg); 5 crianças receberam tratamento apenas uma vez por dia, com doses semelhantes. As 17 crianças foram tratadas durante 1 a 3 meses (mediana de 2 meses) e a resolução do TEV ocorreu em 82% dos doentes;

nenhuma criança teve complicações hemorrágicas ou RAM relacionadas com a dalteparina.

### *Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes pediátricos*

Um estudo prospetivo (Nohe et al, 1999) analisou a eficácia, a segurança e a relação da dose com a atividade plasmática anti-Xa da dalteparina, em profilaxia e no tratamento da trombose arterial e venosa, em 48 doentes pediátricos (32 do sexo masculino, 16 do sexo feminino; desde 31 semanas pré-termo até 18 anos de idade). Oito crianças com fatores de risco para trombose (obesidade, deficiência de proteína C, carcinoma) receberam dalteparina como profilaxia de imobilização e 2 como profilaxia de “alto risco” após cirurgia cardíaca (grupo I). Trinta e seis crianças receberam terapêutica com dalteparina após acontecimentos tromboembólicos arteriais ou venosos (grupos II-IV). No grupo terapêutico, 8/36 crianças (22%) foram tratadas com dalteparina como profilaxia de reoclusão após terapêutica trombolítica bem-sucedida (grupo II), 5/36 (14%) após terapêutica trombolítica falhada com rtPA ou uroquinase (grupo III) e 23/36 (64%) como terapêutica antitrombótica primária devido a contraindicações de trombolise (grupo IV). Neste estudo, 10 doentes que receberam dalteparina como tromboprofilaxia necessitaram de uma dose de manutenção de  $95 \pm 52$  U.I./kg subcutânea (SC) uma vez por dia de modo a alcançarem um nível de anti-Xa de 0,2 U.I./ml a 0,4 U.I./ml durante 3 a 6 meses. Não ocorreram acontecimentos tromboembólicos nos 10 doentes que receberam dalteparina como tromboprofilaxia.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta em voluntários saudáveis, medida em atividade antifator Xa, é de  $87 \pm 6\%$ . O aumento da dose de 2500 para 10 000 U.I. origina um aumento total da AUC do antifator Xa que é proporcional em aproximadamente um terço.

### Distribuição

O volume de distribuição da atividade antifator Xa da dalteparina é de 40 a 60 ml/kg.

### Biotransformação

Após a administração intravenosa de doses de 40 U.I./kg e de 60 U.I./kg, os tempos de semivida terminais médios foram  $2,1 \pm 0,4$  horas e  $2,3 \pm 0,4$  horas, respetivamente. Observaram-se tempos de semivida terminal aparentes superiores (3 a 5 horas) após administração subcutânea, possivelmente devido ao atraso na absorção.

### Eliminação

A dalteparina é eliminada principalmente por via renal, no entanto, a atividade biológica dos metabolitos renais da dalteparina não está totalmente caracterizada. Na urina é detetada menos de 5% de atividade antifator Xa. A depuração plasmática média da atividade antifator Xa da dalteparina, em voluntários saudáveis, após um bólus intravenoso de 30 e 120 U.I. de anti-Xa/kg foi de  $24,6 \pm 5,4$  e  $15,6 \pm 2,4$  ml/h/kg, respetivamente. As correspondentes semividas médias são  $1,47 \pm 0,3$  e  $2,5 \pm 0,3$  horas.

## Populações especiais

### Hemodiálise

Após a administração de uma dose de 5000 U.I. de dalteparina, em doentes com insuficiência renal crónica que necessitam de hemodiálise, a semivida terminal média da atividade antifator Xa foi de  $5,7 \pm 2,0$  horas, significativamente superior ao observado em voluntários saudáveis, daí que seja expectável uma maior acumulação nestes pacientes.

### População pediátrica

A farmacocinética da dalteparina subcutânea (SC) duas vezes por dia, medida como a atividade antifator Xa, foi caracterizada em 89 doentes pediátricos com ou sem cancro, a partir de dois estudos clínicos e um estudo observacional. A farmacocinética (PK) da dalteparina foi descrita por um modelo unicompartimental com absorção e eliminação lineares e os parâmetros PK são apresentados na Tabela 8. Após correção para o peso corporal, a depuração (CL/F) diminuiu com o aumento da idade, enquanto o volume de distribuição em estado estacionário (Vd/F) permaneceu semelhante. A semivida média de eliminação aumentou com a idade.

Tabela 8 - Parâmetros farmacocinéticos da dalteparina na população pediátrica

| <b>Parâmetro</b>                       | <b>Nascimento até &lt; 8 semanas</b> | <b>≥ 8 semanas até &lt; 2 anos</b> | <b>≥ 2 anos até &lt; 8 anos</b> | <b>≥ 8 anos até &lt; 12 anos</b> | <b>≥ 12 anos até &lt; 19 anos</b> |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Número de doentes (N)                  | 6                                    | 13                                 | 14                              | 11                               | 45                                |
| Mediana da idade (intervalo) (anos)    | 0,06 (0,04 – 0,14)                   | 0,5 (0,2 – 1,91)                   | 4,47 (2,01 – 7,6)               | 9,62 (8,01 – 10,5)               | 15,9 (12,0 – 19,5)                |
| Média derivada (DP) CL/F (ml/h/kg)     | 55,8 (3,91)                          | 40,4 (8,49)                        | 26,7 (4,75)                     | 22,4 (3,40)                      | 18,8 (3,01)                       |
| Média derivada (DP) Vd/F (ml/kg)       | 181 (15,3)                           | 175 (55,3)                         | 160 (25,6)                      | 165 (27,3)                       | 171 (38,9)                        |
| Média derivada (DP) $t_{1/2\beta}$ (h) | 2,25 (0,173)                         | 3,02 (0,688)                       | 4,27 (1,05)                     | 5,11 (0,509)                     | 6,28 (0,937)                      |

CL=depuração; F= disponibilidade absoluta; DP= desvio padrão;  $t_{1/2\beta}$ = semivida de eliminação; Vd=volume de distribuição.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Carcinogénese, mutagénese e efeitos na fertilidade - Não foi detetada organotoxicidade com qualquer método de administração, dose ou período de tratamento. Não se verificaram efeitos mutagénicos. Não se observaram efeitos embriotóxicos, fetotóxicos ou teratogénicos, nem efeitos na fertilidade, na capacidade reprodutiva ou no desenvolvimento peri e pós-natal nos animais testados.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

| Apresentação   | Outros Ingredientes  |
|--|--|
| 1. Fragmin 2500 U.I./ml, 4 ml/frasco para injetáveis           | Cloreto de sódio<br>Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)<br>Ácido clorídrico (para ajuste do pH)<br>Água para preparações injetáveis |
| 2. Fragmin 2500 U.I./0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única   | Cloreto de sódio<br>Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)<br>Ácido clorídrico (para ajuste do pH)<br>Água para preparações injetáveis |
| 3. Fragmin 5000 U.I./0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única   | Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)<br>Ácido clorídrico (para ajuste do pH)<br>Água para preparações injetáveis                     |
| 4. Fragmin 7500 U.I./0,3 ml, seringa pré-cheia de dose única   | Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)<br>Ácido clorídrico (para ajuste do pH)<br>Água para preparações injetáveis                     |
| 5. Fragmin 12 500 U.I./0,5 ml, seringa pré-cheia de dose única | Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)<br>Ácido clorídrico (para ajuste do pH)<br>Água para preparações injetáveis                     |

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

| Apresentação   | Recipiente                     | Tipo de vidro | Tipo de Fecho                                  |
|--|--------------------------------|---------------|--|
| 1. Fragmin 2500 U.I./ml, frasco para injetáveis com 4 ml | frasco para injetáveis de 8 ml | Tipo I        | Rolha de bromobutilo selada com tampa flip-off |

|  |                   |        |  |
|--|-------------------|--------|--|
| 2. Fragmin 2500 U.I. /0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única  | Seringa pré-cheia | Tipo I | Rolha de borracha clorobutilo, protetor da agulha de borracha e haste do êmbolo de polipropileno |
| 3. Fragmin 5000 U.I./0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única   | Seringa pré-cheia | Tipo I | Rolha de borracha clorobutilo, protetor da agulha de borracha e haste do êmbolo de polipropileno |
| 4. Fragmin 7500 U.I./0,3 ml, seringa pré-cheia de dose única   | Seringa pré-cheia | Tipo I | Rolha de borracha clorobutilo, protetor da agulha de borracha e haste do êmbolo de polipropileno |
| 5. Fragmin 12 500 U.I./0,5 ml, seringa pré-cheia de dose única | Seringa pré-cheia | Tipo I | Rolha de borracha clorobutilo, protetor da agulha de borracha e haste do êmbolo de polistireno   |

A proteção da agulha pode conter látex (ver secção 4.4).  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Fragmin solução injetável, é compatível com soluções para perfusão de cloreto de sódio isotónico (9 mg/ml) ou glucose isotónica (50 mg/ml) em frasco para injetáveis de vidro e recipientes de plástico. A compatibilidade do Fragmin com outros produtos não foi estudada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

As instruções completas para a administração do Fragmin são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10

2740-271 Porto Salvo  
Portugal

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º de registo: 5846316 – 4 ml de solução injetável, 2500 U.I./ml, 10 frascos para injetáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 3059581 – 0,2 ml de solução injetável, 2500 U.I./0,2 ml, 5 seringas pré-cheias de vidro tipo I

N.º de registo: 2060283 – 0,2 ml de solução injetável, 2500 U.I./0,2 ml, 10 seringas pré-cheias de vidro tipo I

N.º de registo: 3281789 – 0,3 ml de solução injetável, 7500 U.I./0,3 ml, 5 seringas pré-cheias de vidro tipo I

N.º de registo: 3059680 – 0,2 ml de solução injetável, 5000 U.I./0,2 ml, 5 seringas pré-cheias de vidro tipo I

N.º de registo: 2059889 – 0,2 ml de solução injetável, 5000 U.I./0,2 ml, 10 seringas pré-cheias de vidro tipo I

N.º de registo: 3135589 – 0,5 ml de solução injetável, 12 500 U.I./0,5 ml, 5 seringas pré-cheias de vidro tipo I

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Fragmin, 2500 UI/ml, solução injetável;  
Data da primeira autorização: 10 de novembro de 2022

Fragmin, 2500 UI/0,2 ml, solução injetável;  
Fragmin, 5000 UI/0,2 ml, solução injetável;  
Data da primeira autorização: 31 de janeiro de 1992  
Data da última renovação: 30 de setembro de 2010

Fragmin, 12 500 UI/0,5 ml, solução injetável;  
Data da primeira autorização: 30 de março de 2000  
Data da última renovação: 30 de setembro de 2010

Fragmin, 7500 UI/0,3 ml, solução injetável;  
Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2000  
Data da última renovação: 30 de setembro de 2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

17 de novembro de 2023