

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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 12500 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 2 500 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única	12 500 U.I. (anti-Xa)	2 500 U.I. (anti-Xa)
2. Fragmin 5 000 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única	25 000 U.I. (anti-Xa)	5 000 U.I. (anti-Xa)
3. Fragmin 7 500 U.I. (anti-Xa)/0,3 ml, seringa pré-cheia de dose única	25 000 U.I. (anti-Xa)	7 500 U.I. (anti-Xa)
4. Fragmin 12 500 U.I. (anti-Xa)/0,5 ml, seringa pré-cheia de dose única	25 000 U.I. (anti-Xa)	12 500 U.I. (anti-Xa)

Excipiente(s) com efeito conhecido

Fragmin 2 500 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml - contém entre 0 a 2 mg de cloreto de sódio.

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.

4.2 Posologia e modo de administração

Não administrar Fragmin por via intramuscular.

As seringas pré-cheias de dose única destinam-se a uma administração subcutânea. Na prevenção da coagulação na circulação extracorporal durante a hemodiálise e a hemofiltração, Framgin é administrado na linha arterial do sistema extracorporal da diálise.

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 externos 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:

Peso (kg)	Dose	Seringa pré-cheia de dose única 25 000 U.I./ml
46-56	10 000 U.I.	0,4 ml
57-68	12 500 U.I.	0,5 ml
69-82	15 000 U.I.	0,6 ml
83 ou superior	18 000 U.I.	0,72 ml

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

Administrar Fragmin na linha arterial do sistema extracorporeal da diálise.

-Doentes com insuficiência renal crónica ou doentes sem risco conhecido de hemorragia
Estes doentes normalmente requerem pequenos ajustes de dose, e, por conseguinte, na maioria dos doentes não é necessária monitorização dos níveis anti-Xa. A dose recomendada habitualmente origina níveis plasmáticos compreendidos entre 0,5 e 1,0 U.I. de anti-Xa/ml durante a diálise.

-Hemodiálise e hemofiltração com duração máxima de 4 horas
Administrar uma única injeção em bólus de 5 000 U.I. no início da diálise.

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. por via subcutânea nas 2 horas anteriores à intervenção cirúrgica, seguido de 2 500 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., malignidade)
Administrar Fragmin até o doente se movimentar (geralmente 5-7 dias ou períodos mais longos).

-Início no dia anterior da intervenção cirúrgica: administrar 5 000 U.I. por via subcutânea na noite anterior à intervenção cirúrgica, seguido de 5 000 U.I. por via subcutânea nas noites seguintes.

- Início no dia da intervenção cirúrgica: administrar 2 500 U.I. por via subcutânea nas 2 horas anteriores à intervenção cirúrgica, seguida de 2 500 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 5 000 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.

	Dose de dalteparina a ser administrada por via subcutânea				
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	5 000 U.I.	-	-	-	5 000 U.I. à noite
Início no pré-operatório - dia da cirurgia	-	2 500 U.I.	-	2 500 U.I. ¹	5 000 U.I. de manhã
Início no pós-operatório	-	-	2 500 U.I. ¹	-	5 000 U.I. por dia

¹ Permitir um intervalo mínimo de 4 horas após o final da cirurgia.

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

Administrar 5 000 U.I. de dalteparina 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 estar estabilizado clinicamente (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 5 000 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 7 500 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 1:

Peso corporal (Kg)	Dose de dalteparina (U.I.)
≤ 56	7 500
57 a 68	10 000
69 a 82	12 500
83 a 98	15 000
≥ 99	18 000

Tabela 1: Determinação da dose para os meses 2 a 6

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/mm³, o tratamento com dalteparina deve ser interrompido até ocorrer recuperação para níveis acima de 50 000/mm³.

Para contagens de plaquetas entre 50 000/mm³ e 100 000/mm³, 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/mm³, a dose completa de dalteparina deve ser reiniciada.

Peso corporal (Kg)	Dose de dalteparina programada (U.I.)	Dose de dalteparina reduzida (U.I.)	Média da redução de dose (%)
≤ 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

Tabela 2: Redução da dose de dalteparina em caso de trombocitopenia (50 000 – 100 000/ mm³)

- Insuficiência renal

No caso de insuficiência renal significativa, definida por um nível de creatinina superior a 3 vezes o Limite Superior 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, respetivamente, 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

A segurança e eficácia da dalteparina sódica em crianças não foram determinadas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, no entanto, não pode ser efetuada uma recomendação sobre a posologia.

Monitorização dos níveis de anti-Xa em crianças

Para algumas populações especiais, como as crianças, deve ser considerada a medição do nível máximo de anti-Xa aproximadamente 4 horas após a administração da dose. Para tratamento terapêutico com doses administradas uma vez por dia, o nível máximo de anti-Xa deve ser mantido entre 0,5 e 1,0 U.I./ml, medido 4 horas após a administração da dose. No caso de função renal baixa ou fisiologicamente alterada, como nos recém-nascidos, é garantida uma

monitorização cuidadosa dos níveis de anti-Xa. No tratamento profilático os níveis de anti-Xa devem, geralmente, ser mantidos entre 0,2 e 0,4 U.I./ml.

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.

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 na 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 de doentes submetidos recentemente a uma cirurgia ou com outras situações suspeitas de risco de hemorragia aumentado, em tratamento com doses elevadas de Fragmin (como no tratamento da trombose venosa profunda, embolia pulmonar e na doença coronária instável).

Anestesia neuroaxial

Em doentes sujeitos a anestesia neuroaxial (anestesia epidural/lombar) ou punção lombar, existe o risco de desenvolverem hematoma epidural ou lombar que pode, consequentemente, 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, 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 lombar, 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 (adormecimento e fraqueza 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 lombar, o diagnóstico e tratamento urgentes podem incluir a descompressão da medula espinhal.

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) sofre 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 adrenal de aldosterona levando a hipercaliemia, especialmente em doentes com diabetes *mellitus*, insuficiência renal crónica, acidose metabólica pré-existente, níveis plasmáticos de potássio aumentados ou a tomarem fármacos poupadores de potássio. O risco de hipercaliemia parece aumentar durante o tratamento, mas é geralmente reversível. Em doentes em risco, o potássio plasmático deve ser medido antes de se iniciar o tratamento com heparina e monitorizado 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 da trombocitopenia e 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. Doentes com situação aguda, em hemodiálise, podem ser mais instáveis e devem ser sujeitos a uma monitorização mais atenta dos níveis de 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 5 000 U.I.

População pediátrica

A experiência clínica em crianças é limitada. Recomenda-se monitorização dos níveis de anti-Xa quando se administra dalteparina nestes doentes.

Idosos

Os doentes idosos (especialmente doentes com 80 anos ou mais) podem ter um risco aumentado para 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).

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, sulfínpirazona, 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

Gravidez

A dalteparina não atravessa a placenta. Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1 000 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Fragmin pode ser utilizado durante a gravidez, se clinicamente necessário. Existem mais de 2 000 casos publicados (estudos, séries de casos e relatórios de casos) sobre a administração de dalteparina na gravidez. Em comparação com a heparina não fracionada, foi notificada uma menor tendência hemorrágica e uma redução do risco de fratura osteoporótica. O maior estudo prospetivo, “*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.

Fertilidade

Com base nos dados clínicos atuais, nada indica 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.

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)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
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 Dor no local de injeção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Desconhecido	Hematoma epidural ou lombar

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 hipoadesteronismo 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

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.

População pediátrica

A informação de segurança e eficácia sobre a utilização de dalteparina em doentes pediátricos é limitada. Se for utilizada dalteparina nestes doentes, os níveis de anti-Xa devem ser monitorizados.

O maior estudo prospetivo 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 (Nohe *et al*, 1999).

Nohe *et al* (1999) Study Demographics and Trial Design

Desenho do estudo	Doentes	Diagnóstico	Indicação, Dose de Fragmin, anti-Xa alvo, Duração		
			Profilaxia:	Tratamento primário:	Tratamento secundário:
Centro único, estudo aberto; (n = 48)	<i>Idade:</i> 31 semanas pré-termo a 18 anos <i>Sexo:</i> 32 masculinos, 16 femininos	Trombose venosa ou arterial; DPVO; HPP	(n = 10) 95 ± 52 anti-Xa U.I./kg SC qd; 0,2 a 0,4 U.I./mL 3-6 meses	(n = 25) 129 ± 43 anti-Xa U.I./kg SC qd; 0,4 a 1,0 U.I./mL 3-6 meses	(n = 13) 129 ± 43 anti-Xa U.I./kg SC qd; 0,4 a 1,0 U.I./mL 3-6 meses

DPVO - Doença veno-oclusiva pulmonar

HPP - Hipertensão pulmonar primária

SC - Subcutâneo

Neste estudo, não ocorreram eventos tromboembólicos em 110 doentes a receber dalteparina para a tromboprolifaxia. Em 23 dos doentes tratados com dalteparina como terapêutica primária antitrombótica arterial ou venosa, foi observada uma recanalização completa em 7/23 (30%), uma recanalização parcial em 7/23 (30%) e nenhuma recanalização em 9/23 (40%). Em 8 dos doentes tratados com dalteparina como terapêutica secundária antitrombótica após uma trombólise com sucesso, a recanalização foi mantida ou melhorada. Em 5 dos doentes tratados com dalteparina como terapêutica secundária antitrombótica após uma trombólise falhada, não foi observada recanalização. Foram notificadas hemorragias menores em 2 das 48 crianças (4%), as quais foram resolvidas após diminuição da dose. A contagem de plaquetas nos doentes variou entre 37 000/microlitros e 574 000/microlitros. Os autores atribuíram os valores abaixo do normal na contagem de plaquetas (15 000/microlitros) à terapêutica imunossupressora. A redução na contagem das plaquetas $\geq 50\%$ do seu valor inicial, um sinal de trombocitopenia tipo 2 (HIT 2) induzida pela heparina, não foi observada em nenhum doente. As doses (anti-Xa U.I./kg) de dalteparina necessárias para atingirem a atividade anti-Xa alvo (U.I./ml) estão inversamente relacionadas com a idade ($r^2=0,64$, $P=0,017$; $r^2=0,13$, $P=0,013$) em ambos os grupos tratados como profilaxia ou terapêutica. A previsibilidade do efeito anticoagulante, com doses ajustadas em relação ao peso, parece ser menor nas crianças comparativamente aos adultos, provavelmente devido a alteração da ligação plasmática (ver secção 5.2).

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 2 500 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 5 000 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

Crianças com menos de 2 anos até 3 meses de idade ou com menos de 5 kg necessitaram de mais heparina de baixo peso molecular (HBPM) necessária por kg, provavelmente devido ao seu grande volume de distribuição. Explicações alternativas para o aumento das necessidades de HBPM por kg de peso corporal em crianças pequenas incluem a farmacocinética alterada da heparina e/ou a diminuição da expressão da atividade anticoagulante da heparina em crianças devido à diminuição das concentrações plasmáticas de antitrombina.

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 2 500 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única	Cloreto de sódio Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) Ácido clorídrico (para ajuste do pH) Água para preparações injetáveis
2. Fragmin 5 000 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, seringa pré-cheia de dose única	Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) Ácido clorídrico (para ajuste do pH) Água para preparações injetáveis
3. Fragmin 7 500 U.I. (anti-Xa)/0,3 ml, seringa pré-cheia de dose única	Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) Ácido clorídrico (para ajuste do pH) Água para preparações injetáveis
4. Fragmin 12 500 U.I. (anti-Xa)/0,5 ml, seringa pré-cheia de dose única	Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) Ácido clorídrico (para ajuste do pH) 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 2 500 U.I. (anti-Xa)/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
2. Fragmin 5 000 U.I. (anti-Xa)/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 7 500 U.I. (anti-Xa)/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
4. Fragmin 12 500 U.I. (anti-Xa)/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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3059581 – 0,2 ml de solução injetável, 2 500 U.I./0,2 ml, 5 seringas pré-cheias de vidro tipo I
N.º de registo: 2060283 – 0,2 ml de solução injetável, 2 500 U.I./0,2 ml, 10 seringas pré-cheias de vidro tipo I
N.º de registo: 3281789 – 0,3 ml de solução injetável, 7 500 U.I./0,3 ml, 5 seringas pré-cheias de vidro tipo I
N.º de registo: 3059680 – 0,2 ml de solução injetável, 5 000 U.I./0,2 ml, 5 seringas pré-cheias de vidro tipo I
N.º de registo: 2059889 – 0,2 ml de solução injetável, 5 000 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, 2 500 UI/0,2 ml, solução injetável;
Fragmin, 5 000 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

2 de outubro de 2020