Documento Local de Producto

Título del documento de producto:	Dalteparina sódica
Fecha de la última revisión:	08 de octubre de 2020
Fecha Efectiva:	25 de julio de 2024
Versión CDS:	13.0+15.0

1. NOMBRE(S) DE MARCA DEL MEDICAMENTO

FRAGMIN®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Dalteparina sódica.

Cada jeringa prellenada contiene 2500 UI de Dalteparina Sódica.

Cada jeringa prellenada contiene 5000 UI de Dalteparina Sódica.

Cada jeringa precargada por 0.3mL contiene 7500 UI de Dalteparina Sódica (Anti-factor XA).

Cada jeringa precargada por 0.4mL contiene 10000 UI de Dalteparina Sódica (Anti-factor XA).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Inyección

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.

2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.

3. Tromboprofilaxis en conjunción con cirugía.

4.Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.

5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación-ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q).

6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (tromboembolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

4.2 Posología y Método de Administración

Ver la *sección 4.4* Advertencias especiales y Precauciones de Uso

General

No administrar dalteparina por vía intramuscular.

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

Vía de administración: Subcutánea. Para las indicaciones: Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar, tromboprofilaxis en conjunción con cirugía, profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda, enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación ST, conocido también como infarto miocardio sin onda-Q) y el tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (tromboembolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Vía de administración: Intravenosa. Para la indicación: Prevención de la formación de coágulos en el sistema extracorporal durante hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.

Compatibilidad con Soluciones intravenosas

La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

1. <u>Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar</u>

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección al día o dos inyecciones al día. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis

recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- **Administración una vez al día -** 200 UI/kg de peso corporal total administradas por vía SC una vez al día, hasta un máximo de 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

- **Administración dos veces al día –** Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administradas por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas (ver **la *sección 4.4* Advertencias especiales y Precauciones de Uso**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos máximos recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

2. <u>Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extracorporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración</u>

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

Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de sangrado - Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto, la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes.

- **Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas -** Se puede administrar una única inyección en bolo de 5000 UI, ya sea por vía intravenosa o en el lado arterial del sistema extracorporal, al inicio del procedimiento. Alternativamente, se pueden administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/h.

  La dosis inicial de 5000 UI para el régimen de dosificación en bolo único se puede ajustar, sesión a sesión, según el resultado de la diálisis anterior; la dosis puede aumentarse o disminuirse en pasos de 500 o 1000 UI anti-Xa hasta que se obtenga un resultado satisfactorio (ver ***sección 5.1.*** **Propiedades farmacodinámicas**).

- **Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas -** Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.

- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de sangrado -**

Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/h. Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 y 0,4 UI de anti-Xa/mL**.**

3. Tromboprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía SC. Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos máximos entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general - Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas**
  Administrar 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 - 7 días o más).

- **Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (p. ej., malignidad) -** Administrar dalteparina hasta movilizar al paciente (generalmente 5 - 7 días o más).

  - **Inicio el día anterior a la cirugía –** 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía; después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.

  - **Inicio el día de la cirugía –** 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía; iniciar el día posterior a la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.

- **Cirugía ortopédica (p. ej., cirugía de reemplazo de cadera) -** Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.

  - **Inicio preoperatorio -** 5.000 UI SC la noche antes de la cirugía; después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.

  - **Inicio preoperatorio - El día de la cirugía –** 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía; iniciar el día posterior a la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.

  - **Inicio postoperatorio –** 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía; iniciar el día posterior a la cirugía,

5.000 UI SC cada día.

4. **<u>Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida</u>**

Administrar 5.000 UI de dalteparina SC una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

5. **<u>Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST)</u>**

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total SC cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 - 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (tales como intervenciones percutáneas [PCI, por sus siglas en inglés] o cirugía de revascularización arterial coronaria con injerto [CABG, por sus siglas en inglés]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes (ver la ***sección 4.4*** **Advertencias especiales y Precauciones de Uso**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles máximos recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

6. **<u>Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer</u>**

- **Mes 1**

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total SC una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

- **Meses 2 a 6**

La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg de peso corporal total, una vez al día, usando jeringas de dosis fija como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 - 68	10.000
69 - 82	12.500
83 - 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis por trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia

En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm^3, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm^3.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000/mm^3 y 100.000/mm^3, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (**Tabla 2**). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100.000/mm^3, se debe reinstituir la dosis completa de dalteparina.

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

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7500	5000	33
57 - 68	10.000	7500	25
69 - 82	12.500	10.000	20
83 - 98	15.000	12.500	17
≥99	18.000	15.000	17

Insuficiencia renal

En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina >3x el límite superior normal (LSN), la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3 a 4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones **5.1. Propiedades farmacodinámicas** y **5.2. Propiedades farmacocinéticas**, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Monitoreo de niveles anti-Xa en niños

Se debe considerar la medición de los niveles máximos de anti-Xa aproximadamente 4 horas después de la dosis para ciertas poblaciones especiales que reciben dalteparina sódica, como los niños. Para el tratamiento terapéutico con dosis administradas una vez al día, los niveles máximos de anti-Xa generalmente deben mantenerse entre 0,5 UI/mL y 1,0 UI/mL medidos a las 4 horas posteriores a la dosis. En el caso de una función renal fisiológica baja y cambiante, como en los recién nacidos, se justifica una estrecha vigilancia de los niveles de anti-Xa. Para el tratamiento profiláctico, los niveles de anti-Xa generalmente deben mantenerse entre 0,2 UI/mL y 0,4 UI/mL. Al igual que con todos los agentes antitrombóticos, existe un riesgo de hemorragia sistémica con la administración de dalteparina sódica. Se debe tener cuidado con el uso de dalteparina sódica en el tratamiento de dosis altas de pacientes recién operados. Después de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas. Esto puede hacerse mediante un examen físico regular de los pacientes, una observación cercana del drenaje quirúrgico, mediciones periódicas de hemoglobina y determinaciones anti-Xa.

4.3 Contraindicaciones

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente
- Sangrado activo, clínicamente significativo (p. ej., ulceración o sangrado gastrointestinal o hemorragia cerebral)
- Trastornos severos de coagulación
- Endocarditis séptica aguda o subaguda
- Lesión reciente, o procedimientos quirúrgicos, del sistema nervioso central, ojos y/u oídos
- Hipersensibilidad a la dalteparina, a otras heparinas de bajo peso molecular, heparinas o productos derivados del cerdo

- Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar un tratamiento concomitante con dosis altas de dalteparina (como las necesarias para tratar una TVP, EP y enfermedad arterial coronaria inestable) en pacientes que estén recibiendo anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal (ver la

sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

No debe ser utilizada en pacientes con trombocitopenia severa o estado activo de sangrado incontrolable, excepto cuando este sea debido a coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, hipersensibilidad a la heparina, ni en condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia, las cuales pueden ocurrir en cualquier sitio y comprenden endocarditis bacteriana subaguda, hipertensión severa, durante e inmediatamente después de anestesia en la columna vertebral o en cirugía mayor que involucre especialmente el cerebro, la médula espinal, ojos y orejas, condiciones asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia, la trombocitopenia y algunas púrpuras vasculares. Lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado. Otras: Menstruación, enfermedad del hígado con hematosis empeorada. Precauciones: Síndrome de coagulación blanca, resistencia a la heparina. Se recomienda uso exclusivo por especialistas.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

<u>Anestesia Epidural o Espinal</u>

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de daño neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral) (ver la ***sección 4.3*** **Contraindicaciones**).

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10 a 12 horas después de la administración de la dosis de dalteparina en el caso de profilaxis antitrombótica, mientras que en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (tales como 100 UI/kg - 120 UI/kg cada 12 horas o 200 UI/kg una vez al día), el intervalo debe ser mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo y síntoma de alteraciones neurológicas, tal como dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunciones intestinales o vesicales.

<u>Riesgo de Hemorragia</u>

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, tales como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, como las necesarias para tratar la TVP, EP, o enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en

pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, anticoagulantes orales, AINEs, inhibidores plaquetarios, o dextrano, pueden aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina y no se recomienda. Se debe ejercer precaución apropiada bajo circunstancias específicas de cambio de terapia anticoagulante (ver ***sección 4.5*** **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Trombocitopenia

Se recomienda realizar un recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento. Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/μL o mm^3), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba *in vitro* de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba *in vitro* es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir el tratamiento con dalteparina (ver ***sección 4.3*** **Contraindicaciones**).

Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina durante el tratamiento de mantenimiento en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método de elección para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se debe usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que estas pruebas son relativamente insensibles a la actividad de la dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado (ver ***sección 4.9*** **Sobredosis)**.

Hiperpotasemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hiperpotasemia, en especial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio. Se deberá medir el potasio plasmático en los pacientes en riesgo.

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no fraccionada (HNF), otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y

seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tiene sus propias instrucciones de uso.

Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (sobre todo los pacientes de 80 años y mayores) pueden estar en riesgo aumentado de sufrir complicaciones de sangrado dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.

Reacciones alérgicas

Para presentaciones con jeringas precargadas (dosis fija y jeringas graduadas)

El protector de aguja de las jeringas precargadas de Fragmin puede contener látex (caucho natural) el cual puede causar reacciones alérgicas severas en individuos con hipersensibilidad al látex (caucho natural).

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes orales, medicamentos AINEs, inhibidores plaquetarios o dextrano, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina (ver la ***sección 4.2*** **Posología y Método de Administración – Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación ST**; ver ***sección 4.4*** **Advertencias Especiales y Precauciones de Uso – Riesgo de hemorragia).**

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo
Si se usa dalteparina durante el embarazo, la posibilidad de daño fetal parece remota. Sin embargo, como no se puede excluir por completo la posibilidad de daño, la dalteparina se debe usar durante el embarazo solamente cuando sea claramente necesario (ver la ***sección 5.3*** **Información de Seguridad preclínica).**

Una amplia cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados presentados de pacientes) indican la ausencia de malformaciones o toxicidad neonatal/fetal. La dalteparina sódica puede emplearse durante el embarazo en caso de necesidad clínica.

Se han publicado más de 2000 casos (estudios, series de casos e informes de casos) en relación con la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación con la HNF, se reportó una tendencia menor a sangrado y una reducción en el riesgo de fracturas osteoporóticas. En el estudio prospectivo más amplio, “Eficacia de la tromboprofilaxis como intervención durante el embarazo” (EThIG), participaron 810 mujeres embarazadas y se investigó un esquema específico para la estratificación del riesgo en el embarazo (riesgo bajo, alto y muy alto de TEV) con dosis diarias de dalteparina de entre 50 y 150 UI/kg por peso corporal (en casos aislados, hasta un máximo de 200 UI/kg por peso corporal). Sin embargo, solo hay disponible un número limitado de estudios controlados aleatorizados sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular durante el embarazo.

En experimentos con animales no se evidenció ninguna propiedad teratogénica o fetotóxica de la dalteparina (ver ***sección 5.3*** **Información de seguridad preclínica**).

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con mayor riesgo de hemorragias, tales como mujeres bajo cuidado perinatal (ver ***sección 4.4*** **Advertencias especiales y precauciones de uso**).

Se han comunicado fracasos terapéuticos en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas, con dosis anticoagulantes completas de heparina de bajo peso molecular. La dalteparina no se ha estudiado de forma adecuada para su uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.

Lactancia

La información sobre la excreción de la dalteparina en la leche humana es limitada. Un estudio en 15 mujeres en periodo de lactancia que recibían dosis profilácticas de dalteparina, detectó pequeñas cantidades de actividad anti-Xa en la leche materna, equivalentes a una proporción de leche/plasma <0,025-0,224. Como la absorción oral de heparinas de bajo peso molecular es extremadamente baja, no se conocen las implicaciones clínicas, si las hay, de esta pequeña cantidad de actividad anticoagulante sobre el infante lactante.

Fertilidad

Con base en los datos clínicos actuales, no existe evidencia de que la dalteparina sódica afecte la fertilidad. No se observaron efectos en la fertilidad, copulación o el desarrollo perinatal y postnatal al probar la dalteparina sódica en animales.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

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

4.8 Efectos Indeseables

Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a tratamiento profiláctico comunicaron efectos secundarios.

Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: *muy frecuentes* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 a <1/10), *poco frecuentes* (≥1/1000 a <1/100), *raras* (≥1/10.000 a <1/1000), *muy raras* (<1/10.000).

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado sangrados intracraneales; algunos han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado sangrados retroperitoneales; algunos han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Erupción

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural (ver ***sección 4.3*** **Contraindicaciones** y ***4.4*** **Advertencias especiales y precauciones de uso**)

*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean las mismas que en los adultos. No se ha establecido la seguridad de la administración a largo plazo de dalteparina.

4.9 Sobredosis

El efecto anticoagulante inducido por la dalteparina puede ser inhibido por la protamina. Sin embargo, la protamina tiene un efecto inhibitorio de la hemostasia primaria y solo se debe usar en una emergencia. Una dosis de 1 mg de protamina neutraliza parcialmente el efecto de 100 UI (anti-Xa) de dalteparina (aunque la prolongación inducida del tiempo de coagulación se neutraliza por completo, 25 a 50% de la actividad anti-Xa de la dalteparina permanece).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El efecto antitrombótico de la dalteparina se debe a su capacidad para intensificar la inhibición del factor Xa y la trombina. La dalteparina tiene, en términos generales, una mayor capacidad para intensificar la inhibición del factor Xa, que para prolongar el tiempo de la formación del coágulo en el plasma (TPT-A). La dalteparina tiene un efecto relativamente pequeño sobre la función plaquetaria y la adhesión de las plaquetas en comparación con la heparina, y por tanto un efecto pequeño sobre la hemostasia primaria.

En un amplio estudio multicéntrico internacional, aleatorizado y controlado conocido como PROTECT (Ensayo sobre la profilaxis para casos de tromboembolismo en cuidados intensivos), el efecto tromboprofiláctico de dalteparina 5.000 UI administrada una vez al día se comparó con heparina no fraccionada (HNF) 5.000 UI administrada dos veces al día en 3.746 pacientes médicos (76%) y quirúrgicos gravemente enfermos que habían sido internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante al menos de 3 días. El resultado principal fue TVP proximal de la pierna, identificada por ultrasonido de

compresión periódica. Aproximadamente el 90% de los pacientes precisaron ventilación mecánica. El tratamiento con el fármaco del estudio se permitió durante el período de internamiento en la UCI, por un máximo de 90 días. La mediana de duración del uso del fármaco del estudio en ambos grupos fue de 7 días (con un intervalo intercuartil de 4 - 12). La asignación de los episodios trombóticos y de sangrado se hizo a ciegas.

No hubo diferencias significativas en la TVP proximal de la pierna entre los dos grupos (5,1% en el grupo de dalteparina y 5,8% en el de HNF, con una razón de riesgos de 0,92; IC de 95%, 0,68 a 1,23; P=0,57).

Se observó una reducción significativa del 49% en el riesgo en el criterio de valoración secundario de la EP en el grupo de dalteparina (diferencia absoluta 1,0%; IC de 95% 0,30 a 0,88; P=0,01).

No se presentaron diferencias significativas entre los dos grupos en las tasas de sangrado importante (razón de riesgos 1,00; IC de 95%, 0,75 a 1,34; P = 0,98) o muerte en el hospital (razón de riesgos, 0,92; IC de 95%, 0,80 a 1,05; P = 0,21).

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

Los sujetos habían sido tratados previamente con HNF o (heparina de bajo peso molecular (HBPM) y tenían insuficiencia renal en etapa terminal que requería 3 o 4 sesiones de hemodiálisis cada una de 4 horas o menos por semana.

Tabla 3: Demografía del estudio y diseño del ensayo

Diagnóstico	**Dosis de dalteparina, vía de administración y duración**	**Sujetos en estudio**
Sujetos con insuficiencia renal terminal que requieren 3 o 4 sesiones de hemodiálisis (durante 4 horas o menos) por semana, sin otros riesgos conocidos de sangrado.	Una dosis única de 5000 UI en bolo administrada en el lado arterial del dializador al comienzo del procedimiento. Esta dosis podía ajustarse mediante incrementos/disminuciones de 500 UI o 1000 UI, a criterio del investigador. Los criterios para los ajustes de dosis fueron la aparición de coagulación de grado 3 o 4, sangrado leve durante la hemodiálisis o entre sesiones de hemodiálisis, tiempo de	152 sujetos inscritos y tratados <u>Género</u>: 106 hombres, 46 mujeres

	compresión de acceso prolongado (>10 minutos) u otros eventos clínicos. Duración del estudio por un máximo de 20 sesiones de hemodiálisis.	

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

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

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

Los resultados de este estudio demuestran que un régimen de dosificación flexible de dalteparina sódica administrada en el lado arterial del sistema extracorporal durante sesiones de hemodiálisis de hasta 4 horas en sujetos con insuficiencia renal crónica y sin otros riesgos conocidos de sangrado es eficaz y bien tolerado, y que un régimen de dosificación flexible es apropiado para abordar las limitaciones potenciales del régimen de dosis fija (5000 UI).

En general, un régimen de dosis ajustable de dalteparina sódica permitió completar la hemodiálisis de forma segura, con beneficios clínicos sobre la dosis fija.

Población pediátrica

Hay información limitada de seguridad y eficacia sobre el uso de dalteparina en pacientes pediátricos. Si se usa dalteparina en estos pacientes, se deben controlar los niveles de anti-Xa.

Pacientes pediátricos con cáncer que requieren tratamiento extendido de TEV sintomático

Un ensayo clínico abierto, multicéntrico, de Fase 2, estudió a 38 pacientes pediátricos con TVP aguda y/o EP con diagnóstico objetivo. (24 hombres; 14 mujeres) que representan 5 grupos etarios (Tabla 3), con cáncer (N = 26) y sin cáncer (N = 12). Un total de 26 pacientes completaron el estudio y 12 interrumpieron prematuramente (4 debido a eventos adversos, 3 pacientes retiraron su consentimiento y 5 por otras

razones). Los pacientes fueron tratados con dalteparina dos veces al día hasta por 3 meses, con dosis iniciales por edad y peso y utilizando un ajuste de dosis en aumentos de 25 UI/kg según lo recomendado por Nohe, y col. La eficacia del tratamiento en términos de regresión, progresión, resolución o sin cambios en el TEV calificado se evaluó por medio de la modalidad de imagen en el tamizaje al final del estudio (EOS, por sus siglas en inglés). Al finalizar el estudio (N = 34); 21 (61,8%) pacientes habían logrado la resolución del TEV calificado; 7 (20,6%) pacientes mostraron regresión, 2 (5,9%) pacientes no mostraron cambios, ningún paciente mostró progresión y 4 (11,8%) pacientes no aportaron datos para este análisis. Además, 1 paciente (2,9%) experimentó un nuevo TEV. La mediana de las dosis de dalteparina (UI/kg) requeridas para alcanzar un nivel terapéutico anti-Xa (0,5 a 1,0 UI/mL) durante el período de ajuste de dosis de 7 días se presentan en la Tabla 4. Los niveles terapéuticos anti-Xa (0,5 a 1,0 UI / mL) se lograron dentro de (promedio) 2,6 días. Los eventos de sangrado en pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (N = 38) incluyeron 1 (2,6%) evento de sangrado importante; 0 eventos de sangrado no importantes clínicamente relevantes; 16 (42,1%) eventos de sangrado menores; y 14 (36,8%) pacientes no tuvieron eventos de sangrado.

Tabla 4: Mediana de Dosis de Dalteparina (UI/kg) asociadas con el nivel terapéutico Anti-Xa (0,5 a 1,0 UI/mL) por grupo etario (N = 34).

Grupo etario	N	Mediana de Dosis (UI/kg)
0 a menos de 8 semanas	0	N/A
Mayor o igual a 8 semanas hasta menos de 2 años	2	208
Mayor o igual a 2 años hasta menos de 8 años	8	128
Mayor o igual a 8 años hasta menos de 12 años	7	125
Mayor o igual a 12 años hasta menos de 19 años	17	117

Los pacientes pediátricos también fueron tratados con dalteparina en un estudio prospectivo que investigó la eficacia, la seguridad y la relación de la dosis con la actividad plasmática anti-Xa de la dalteparina en la profilaxis y el tratamiento de la trombosis arterial y venosa en 48 pacientes pediátricos.

Tabla 5. Estudio demográfico y diseño de estudio, Nohe y col. (1999)

Diseño del estudio	Pacientes	Diagnóstico	Indicación, dosis de Dalteparina Sodica, objetivo anti-Xa, Duración		
Estudio de un solo centro, abierto; (n = 48)	Edad: Pretérmino de 31 semanas a 18 años Género: 32 hombres, 16 mujeres	Trombosis arterial o venosa; PVOD; PPH	Profilaxis: (n = 10) 95 ± 52 anti-Xa UI/kg SC una vez al día; 0,2-0,4 UI/mL 3-6 meses	Terapia primaria: (n = 25) 129 ± 43 anti-Xa UI/kg SC una vez al día; 0,4-1,0 UI/mL 3-6 meses	Terapia secundaria: (n = 13) 129 ± 43 anti-Xa UI/kg SC una vez al día; 0,4-1,0 UI/mL 3-6 meses
PVOD = Enfermedad oclusiva venosa pulmonar PPH = Hipertensión pulmonar primaria SC = subcutánea					

En este estudio, no ocurrieron eventos tromboembólicos en los 10 pacientes que recibieron dalteparina para tromboprofilaxis. En los 23 pacientes que recibieron dalteparina para la terapia antitrombótica primaria de trombosis venosa o arterial, se observó recanalización completa en 7/23 (30%), recanalización parcial en 7/23 (30%) y no recanalización en 9/23 (40%). En los ocho pacientes administrados con dalteparina para terapia antitrombótica secundaria luego de una trombólisis exitosa, se mantuvo o mejoró la recanalización. En los cinco pacientes que recibieron dalteparina para terapia secundaria después de una trombolisis fallida, no se observó recanalización. El sangrado menor, reportado en 2/48 niños (4%), se resolvió después de la reducción de la dosis. El recuento de plaquetas de pacientes varió de 37.000 /µL a 574.000/µL. Los autores atribuyeron el recuento de plaquetas por debajo de lo normal (150.000/µL) a la terapia inmunosupresora. No se observó una reducción en el recuento de plaquetas ≥ 50% del valor inicial, un signo de trombocitopenia inducida por heparina Tipo 2 (HIT 2), en ningún paciente. Tanto para los grupos de profilaxis como de terapia, las dosis de dalteparina (anti-Xa UI/kg) requeridas para lograr las actividades anti-Xa objetivo (UI/mL) se relacionaron inversamente con la edad (r^2 = 0,64, P = 0,017; r^2 = 0,13, P = 0,013).

La previsibilidad del efecto anticoagulante con dosis ajustadas al peso parece estar reducida en niños en comparación con adultos, presumiblemente debido a una farmacocinética alterada (ver ***sección 5.2.*** **Propiedades farmacocinéticas**).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción

La biodisponibilidad absoluta en voluntarios sanos, medida por la actividad anti-factor Xa, fue 87 ± 6%. El aumento de la dosis de 2.500 a 10.000 UI, resultó en un aumento global

en el ABC (Area Bajo la Curva) del anti-factor Xa, que fue proporcionalmente mayor en aproximadamente un tercio.

Distribución

El volumen de distribución de la actividad anti-factor Xa de la dalteparina, fue 40 a 60 mL/kg.

Metabolismo

Después de dosis intravenosas de 40 y 60 UI/kg, las vidas medias terminales promedio fueron 2,1 ± 0,3 h y 2,3 ± 0,4 h, respectivamente. Después de la dosificación SC, se observaron vidas medias terminales aparentes más prolongadas (3 a 5 horas), posiblemente debido a absorción retardada.

Excreción

La dalteparina se excreta principalmente por los riñones, sin embargo, la actividad biológica de los fragmentos eliminados renalmente no está bien caracterizada. Menos del 5% de la actividad anti-Xa, es detectable en la orina. Las depuraciones plasmáticas promedio de la actividad anti-factor Xa de la dalteparina en voluntarios normales, después de dosis intravenosas únicas en bolo intravenoso de 30 y 120 UI/kg de anti-factor Xa, fueron 24,6 ± 5,4 y 15,6 ± 2,4 mL/hr/kg, respectivamente. Las vidas medias de disposición correspondientes son 1,47 ± 0,3 y 2,5 ± 0,3 horas.

Poblaciones Especiales

Hemodiálisis

En pacientes con insuficiencia renal crónica que requieren hemodiálisis, la vida media terminal promedio de actividad anti-factor Xa después de una dosis intravenosa de 5.000 UI de dalteparina fue 5,7 ± 2,0 horas, es decir, considerablemente más prolongada que los valores observados en voluntarios sanos, por tanto, en esos pacientes se podría esperar una mayor acumulación.

Población pediátrica

La farmacocinética de la dalteparina SC dos veces al día, medida como actividad antifactor Xa, se caracterizó en 89 sujetos pediátricos con o sin cáncer de dos estudios clínicos y un estudio observacional. La farmacocinética de dalteparina (PK) se describió mediante un modelo de 1 compartimento con absorción y eliminación lineales y los parámetros PK se muestran en la Tabla 6. Después de corregir el peso corporal, el aclaramiento (CL/F) disminuyó con el aumento de la edad, mientras que el volumen de distribución en estado estacionario (Vd/F) se mantuvo similar. El promedio de la vida media de eliminación aumenta con la edad.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de la dalteparina en población pediátrica

Parámetro	Nacimiento hasta <8 semanas	≥8 semanas a <2 años	≥2 años a <8 años	≥8 años a <12 años	≥12 años a <19 años
Mediana de edad (rango) (años)	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)
Media derivada (SD) 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)
Media derivada (SD) V_d/F (mL/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Media derivada (SD) $t_{½\beta}$(h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

CL = aclaramiento; F = biodisponibilidad absoluta; SD = desviación estándar; $t_{½\beta}$ = vida media de eliminación; V_d = volumen de distribución.

5.3 Información de Seguridad preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Independientemente del método de administración, de la dosis o del período de tratamiento, no se observó organotoxicidad. No se vieron efectos mutagénicos. No se observaron efectos embriotóxicos, fetotóxicos o teratogénicos y cuando se evaluó en animales, no hubo efectos sobre la fertilidad, copulación o desarrollo peri y postnatal.

Condición de venta "Venta con Fórmula Facultativa".