

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Fragmin®

Dalteparina Sódica

Solución Inyectable

2,500 UI; 5,000 UI; 7,500 UI; 10,000 UI; 12,500 UI; 15,000 UI; 18,000 UI

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

FRAGMIN®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Dalteparina sódica

3. FORMA FARMACEÚTICA Y FORMULACIÓN

Solución inyectable

Cada jeringa prellenada contiene:

<i>Dalteparina sódica</i> <i>(heparina sódica de bajo peso molecular,</i> <i>promedio de 4000 – 6000)</i>	<i>2,500 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>5,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>7,500 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>10,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>
---	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Vehículo, c.b.p.	0.2 ml	0.2 ml	0.3 ml	0.4 ml
-------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------

<i>Dalteparina sódica</i> <i>(heparina sódica de bajo peso molecular,</i> <i>promedio de 4000 – 6000)</i>	<i>12,500 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>15,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>18,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	
---	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--

Vehículo, c.b.p.	0.5 ml	0.6 ml	0.72 ml	
-------------------------	---------------	---------------	----------------	--

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP).
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extra-corpóreo durante hemodiálisis y hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Tromboprofilaxis conjuntamente con cirugía.
4. Tromboprofilaxis en pacientes con movilidad restringida asociada a padecimientos médicos agudos.
5. Enfermedad coronaria inestable (angina inestable e infarto al miocardio sin elevación del segmento ST, conocida también como infarto del miocardio sin onda Q).
6. Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso TEV sintomático (TVP proximal y/o EP), para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas

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

En un amplio estudio multicéntrico internacional, aleatorizado y controlado conocido como PROTECT (Ensayo sobre la profilaxis para casos de tromboembolismo en cuidados intensivos – por sus siglas en inglés), el efecto tromboprolifáctico de dalteparina 5,000 UI administrada una vez al día se comparó con UFH, 5000 UI administrada dos veces al día en 3746 pacientes médicos (76%) y quirúrgicos, gravemente enfermos que habían sido internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante un mínimo de 3 días. La evolución principal fue TVP proximal de la pierna, identificada por ecografía de compresión periódica. Un 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 duración media 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 hemorrágicos se hizo a ciegas.

No hubo diferencias considerables en la TVP proximal de la pierna entre los dos grupos (5.1% en el grupo de dalteparina y 5.8% en el de UFH, con una razón de riesgos de 0.92; 95% de IC, 0.68 - 1.23; P=0.57).

Se constató una considerable reducción del 49% en el riesgo, en el criterio de valoración secundario de la EP del grupo de dalteparina (diferencia absoluta 1.0%; 95% de IC 0.30 - 0.88; P=0.01).

No se presentaron diferencias notables entre los dos grupos en las tasas de hemorragias graves (razón de riesgos 1.00; 95% de IC, 0.75 a 1.34; P = 0.98) o muerte en el hospital (razón de riesgos 0.92; 95% de IC 0.80 - 1.05; P = 0.21).

Población pediátrica:

Los datos sobre la seguridad y eficacia del uso de la dalteparina en pacientes pediátricos son limitados. Si se usa la dalteparina en estos pacientes, deben vigilarse los niveles de anti-Xa.

En el estudio prospectivo más amplio se investigó la eficacia, seguridad y relación de la dosis con las actividades anti-Xa plasmáticas de la dalteparina, en la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa y arterial en 48 pacientes pediátricos.

Tabla 1 Nohe et al (1999), datos demográficos del estudio y diseño del ensayo

Diseño del ensayo	Pacientes	Diagnóstico	Indicación, dosis de dalteparina sódica, anti-Xa objetivo, duración
-------------------	-----------	-------------	---

Tabla 1 Nohe et al (1999), datos demográficos del estudio y diseño del ensayo

Diseño del ensayo	Pacientes	Diagnóstico	Indicación, dosis de dalteparina sódica, anti-Xa objetivo, duración		
			Profilaxis:	Terapia principal:	Terapia secundaria:
Ensayo unicéntrico abierto (n = 48)	<u>Edad:</u> Prematuros de 31 semanas, a 18 años <u>Sexo:</u> 32 hombres, 16 mujeres	Trombosis arterial o venosa, EOVP; HPP	(n = 10) 95 ± 52 anti-Xa UI/kg SC cada día; 0.2 - 0.4 UI/ml 3-6 meses	(n = 25) 129 ± 43 anti-Xa UI/kg SC cada día; 0.4 - 1.0 UI/ml 3-6 meses	(n = 13) 129 ± 43 anti-Xa UI/kg SC cada día; 0.4 - 1.0 UI/ml 3-6 meses
PVOD = Enfermedad pulmonar venooclusiva HPP = Hipertensión pulmonar primaria SC = subcutáneo					

En este estudio no ocurrieron episodios tromboembólicos en los 10 pacientes que recibían dalteparina como parte de la tromboprofilaxis. En los 23 pacientes a los que se suministró dalteparina como terapia principal antitrombótica para la trombosis arterial o venosa, se constató una recanalización completa en 7/23 (30%), recanalización parcial en 7/23 (30%) y ausencia de recanalización en 9/23 (40%). En los ocho pacientes a los que se suministró dalteparina como terapia secundaria antitrombótica tras una trombólisis satisfactoria, la recanalización se mantuvo o mejoró. En los cinco pacientes que recibieron dalteparina como terapia secundaria tras una trombólisis fallida, no se observó recanalización. Se comunicaron hemorragias menores en 2/48 niños (4%), que se resolvieron tras una reducción de la dosis. El recuento plaquetario de los pacientes osciló entre 37,000/ μ L y 574,000/ μ L. Los autores atribuyeron los recuentos plaquetarios por debajo de lo normal (150,000/ μ L) a la terapia inmunosupresora. No se observaron en ningún paciente mermas \geq 50% en el recuento plaquetario con relación al valor inicial, una señal de trombocitopenia Tipo 2 inducida por heparina (HIT 2). En ambos grupos, profilaxis y terapia, las dosis de dalteparina (anti-Xa UI/kg) requeridas para lograr las actividades anti-Xa (UI/mL) fijadas como objetivo presentaron una relación inversa 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 según el peso parece reducirse en los niños, en comparación con los adultos; es de suponer que esto se debe a la alteración de los enlaces plasmáticos (ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción – La biodisponibilidad absoluta en voluntarios sanos, medida por la actividad del anti-Factor Xa, fue de $87 \pm 6\%$. El aumento de la dosis de 2,500 a 10,000 UI, resultó en un aumento global en el ABC del anti-Factor Xa, que fue proporcionalmente mayor en aproximadamente un tercio.

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

Metabolismo – Después de dosis IV de 40 UI/kg y 60 UI/kg, las vidas medias terminales promedios fueron de 2.1 ± 0.3 y 2.3 ± 0.4 horas, respectivamente. Después de la dosificación SC., se observaron vidas medias terminales aparentes más prolongadas (3 - 5 horas), posiblemente debido a un retraso en la absorción.

Excreción – La dalteparina se excreta principalmente por los riñones, sin embargo, la actividad biológica de los fragmentos eliminados por vía renal no está bien caracterizada. Menos del 5% de la actividad anti-Xa, es detectable en la orina. El aclaramiento plasmático promedio de la actividad anti-Factor Xa de la dalteparina en voluntarios normales, después de dosis IV únicas en bolo intravenoso de 30 UI/kg de anti-Factor Xa y 120 UI/kg de anti-Factor Xa, fue de 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 h respectivamente.

Poblaciones Especiales

Hemodiálisis – En pacientes con insuficiencia renal crónica que requieran de hemodiálisis, la vida media terminal promedio de actividad anti-Factor Xa después de una dosis IV de 5,000 UI de dalteparina fue de 5.7 ± 2.0 horas, es decir, considerablemente más prolongada que los valores en voluntarios sanos, por lo tanto, en esos pacientes se podría esperar una mayor acumulación.

Población pediátrica - En los lactantes menores a 2 - 3 meses de edad o <5 kg aumentaron las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) requeridas por kg, debido probablemente a su mayor volumen de distribución. Otras explicaciones posibles para el aumento en las HPBM requeridas por peso corporal en niños pequeños incluyen la alteración en la farmacocinética de la heparina o una reducción en la expresión en la actividad anticoagulante de la heparina en los niños, a raíz de las menores concentraciones plasmáticas de la antitrombina.

6. CONTRAINDICACIONES

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia mediada inmunológicamente inducida por heparina
- Sangrado activo, clínicamente significativo (tales como úlceras o sangrado gastrointestinal o hemorragia cerebral)
- Trastornos de coagulación severos
- Endocarditis séptica aguda o subaguda
- Lesión reciente o procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos
- Hipersensibilidad a la dalteparina o a otras heparinas de bajo peso molecular, o heparinas, o productos porcinos
- Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar un tratamiento concomitante con dosis altas de dalteparina (como las necesarias para una TVP, EP y enfermedad de las arterias coronarias inestable) en pacientes que reciban anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal. (Ver *sección Precauciones generales*).

7. PRECAUCIONES GENERALES

Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o con anticoagulación programada con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como los antiinflamatorios no-esteroides (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 deterioro neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la médula espinal). (Ver **sección 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; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 UI/kg - 120 UI/kg cada 12 horas o 200 UI/kg una vez al día), el intervalo debe ser como mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunción intestinal o vesical.

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina debe usarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo potencial de hemorragia, tales como pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, tales como las necesarias para tratar la TVP, EP, enfermedad de arteria coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

Trombocitopenia

Se recomienda hacer un recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con dalteparina y hacer el seguimiento regular durante el tratamiento. Un cuidado especial es necesario si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100,000/ μ L o mm^3) durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba *in vitro* de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina. Si el resultado de la prueba *in vitro* es positiva o no concluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

Monitoreo de Niveles de Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina generalmente no es necesario, pero sí se debe considerar en poblaciones de pacientes específicos tales como los pediátricos; la población de pacientes con insuficiencia renal o las de aquellos que están muy delgados o mórbidamente obesos, embarazadas, y quienes tengan un mayor riesgo de hemorragias o retrombosis. Los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico son considerados como el método de elección para medir los niveles de anti-Xa. No se deben usar el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) o el tiempo de trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Aumentar la dosis de dalteparina, en un intento de prolongar el TTPa, podría resultar en sangrado (Ver la sección *Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental*).

Hipercalemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hipercalemia, en especial en pacientes que padecen de 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 de riesgo.

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada (UFH), con otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos difiere en su materia prima, procesos de manufactura, propiedades físico-químicas, biológicas y clínicas, que resultan en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación y, posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de 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 la dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

Pacientes Pediátricos

La información de seguridad y eficacia en el uso de la dalteparina en pacientes pediátricos, es limitada. Si se usa la dalteparina en estos pacientes, se deben monitorear los niveles de anti-Xa.

Pacientes Geriátricos

Los pacientes mayores (especialmente los mayores de 80 años) pueden tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los rangos de dosis terapéutica. Se recomienda ejercer una cuidadosa vigilancia clínica.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar o Utilizar Maquinarias

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de dalteparina sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Si se utiliza dalteparina durante el embarazo la posibilidad de daño fetal parece remota. Sin embargo, debido a que la posibilidad de algún daño no se ha establecido completamente, se debe utilizar dalteparina durante el embarazo solamente cuando exista una necesidad clara. (Ver *sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

Una amplia cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados presentados de pacientes) indican la ausencia de malformaciones o toxicidad neonatal o 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) con relación a la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación a la (UFH), se comunicó una merma en la propensión a hemorragias y una reducción en el riesgo de fracturas osteoporóticas. En el estudio prospectivo más amplio, “Eficacia de la tromboprolifaxis como intervención durante el embarazo” (ETHIG), participaron 810 mujeres embarazadas y se investigó un esquema específico al embarazo para la estratificación del riesgo (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 HBPM durante el embarazo.

En los experimentos con animales no se evidenció ninguna propiedad teratogénica o fetotóxica de la dalteparina (ver *sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con mayor riesgo de hemorragias, p. ej. mujeres bajo cuidado perinatal (ver *sección Precauciones generales*).

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

Lactancia

Existen datos limitados sobre la excreción de dalteparina en la leche materna. En un estudio en 15 mujeres en período de lactancia que recibieron dosis profilácticas de dalteparina se detectaron pequeñas cantidades de actividad anti-Xa en la leche materna, equivalente a una relación de leche/plasma <0.025 a 0.224. En vista de que la absorción oral de la heparina de bajo peso molecular

es extremadamente baja, se desconocen las implicaciones clínicas, si es que existen, tomando en cuenta la pequeña cantidad de actividad anticoagulante en el lactante.

Fertilidad

Los datos clínicos actuales no evidencian que la dalteparina sódica afecte la fertilidad. No se observaron efectos en la fertilidad, copulación o el desarrollo perinatal o postnatal al probar la dalteparina sódica en animales.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a un 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10,000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (Tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (Tipo II, con o sin las complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragias
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas 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*	Exantema
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 la sección Contraindicaciones y la sección Precauciones generales)
*No puede calcularse a partir de los datos disponibles		

Población pediátrica:

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

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El uso de medicamentos concomitantes que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos,

otros anticoagulantes, AINES, inhibidores plaquetarios, o dextranos, podría incrementar el efecto anticoagulante de la dalteparina. (Ver sección Dosis y vía de administración – Enfermedad Coronaria Inestable (Angina inestable e infarto miocardio sin Elevación del ST))

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 la dalteparina de forma concomitante con AINES o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Trombocitopenia reversible no-mediada inmunológicamente (tipo I), trombocitopenia reversible mediada inmunológicamente (tipo II), elevación transitoria de las transaminasas hepáticas (ASAT, ALAT). (Ver sección Reacciones secundarias y adversas).

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

(Ver sección Precauciones generales).

General - No administrar la dalteparina por la vía intramuscular.

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

1.) Tratamiento de la TVPy del EP

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), como una sola inyección diaria o en dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar una anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (generalmente en al menos 5 días). El tratamiento de pacientes externos es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento a nivel hospitalario.

- **Administración una vez al día** - 200 UI/kg de peso corporal total SC una vez al día, hasta un máximo de 18,000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- **Administración dos veces al día** – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse para poblaciones de pacientes específicas (ver la sección Precauciones Generales). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de la inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0.5 y 1.0 UI de anti-Xa/ml.

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

Administrar la dalteparina IV, 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 para la mayoría de ellos no son necesarios monitoreos de los niveles de anti-Xa. Las dosis recomendadas producen generalmente niveles plasmáticos entre 0.5 y 1.0 UI de anti-Xa/ml durante la diálisis.
- **Hemodiálisis y hemofiltración hasta por un máximo de 4 horas** – Administrar ya sea 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección en bolo única de 5,000 UI.
- **Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas** - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/h.
- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de sangrado** - Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, 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 completo de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0.2 y 0.4 UI de anti-Xa/ml.

3.) Tromboprolifaxis Conjuntamente con Cirugía

Administrar la dalteparina SC. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto del anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen generalmente niveles plasmáticos picos entre 0.1 y 0.4 UI anti-Xa/ml.

- **Cirugía general** – Seleccione el régimen apropiado de los que se enlistan a continuación.
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – Administrar 2,500 UI SC** dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2,500 UI SC por las mañanas en el postoperatorio, hasta que el paciente sea movilizado (generalmente 5 - 7 días o más).
- **Pacientes con factores de riesgo adicionales al tromboembolismo (por ej., padecimiento maligno)** – Administre la dalteparina hasta que el paciente sea movilizado (generalmente 5 - 7 días o más).
 - **Inicio el día anterior a la cirugía** – 5,000 UI SC por la noche del día anterior a la cirugía, después de la cirugía, 5,000 UI SC cada noche.
 - **Inicio el día de la cirugía** – 2,500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2,500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía, iniciarla el día después de la cirugía, 5,000 UI SC cada mañana.
- **Cirugía ortopédica (como cirugía de reemplazo de cadera)- Administrar la dalteparina** hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - **Inicio preoperatorio: por la noche del día anterior a la cirugía** – 5,000 UI SC por la noche el día anterior a la cirugía, después de la cirugía, 5,000 UI SC cada noche.
 - **Inicio preoperatorio: el día de la cirugía** – 2,500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2,500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía, iniciarla el día después de la cirugía, 5,000 UI SC cada día.
 - **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, iniciando el día después de la cirugía, 5,000 UI SC cada día.

4.) Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5,000 UI de dalteparina SC una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad restringida continua. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

5.) Enfermedad Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación del ST)

Administrar la dalteparina en dosis de 120 UI/kg peso corporal total SC cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10,000 UI/12 hrs. Al 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 considere beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se lleve a cabo el procedimiento de revascularización (tales como intervenciones percutáneas [IPC] o implante de derivación coronaria (“bypass”) [CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5,000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7,500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse para poblaciones de pacientes específicas (ver **sección Precauciones generales**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de una inyección SC). Los niveles picos recomendados están entre 0.5 y 1.0 UI de anti-Xa/ml.

6.) Tratamiento Extendido de Tromboembolismo Venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

• Mes 1

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg 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 SC de aproximadamente 150 UI/kg del peso corporal total, una vez al día, usando jeringas de dosis fijas, como representa a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2: 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 para Trombocitopenia inducida por Quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas $<50,000/\text{mm}^3$, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de $50,000/\text{mm}^3$.

Para recuentos de plaquetas entre $50,000/\text{mm}^3$ y $100,000/\text{mm}^3$, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (**Tabla 3**). Cuando el recuento plaquetario se recupere a $\geq 100,000/\text{mm}^3$, se debe reinstaurar la dalteparina a dosis completa.

Tabla 3: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia $50,000/\text{mm}^3$ a $100,000/\text{mm}^3$

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 $>3 \times \text{ULN}$ (límite superior normal)), 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 encima o por debajo del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, por una formulación en jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 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 en la actualidad se explican en la sección de **Farmacocinética y farmacodinámica**, aunque no puede recomendarse una posología particular.

Vigilancia Sistemática de los Niveles Anti-Xa en Niños

En ciertas poblaciones especiales, tales como niños, que reciben dalteparina sódica, debe considerarse medir los niveles máximos anti-Xa aproximadamente 4 horas después de la aplicación de la dosis. En el caso de tratamientos terapéuticos con dosis administradas una vez al día, los niveles máximos anti-Xa deben generalmente mantenerse entre 0.5 UI/mL y 1.0 UI/ml, medidos 4 horas después de la aplicación de la dosis. En el caso de una función renal fisiológica baja y cambiante, como sucede en los recién nacidos, se justifica una vigilancia sistemática estrecha de los niveles anti-Xa. En tratamientos profilácticos, los niveles anti-Xa deben por lo general mantenerse entre 0.2 UI/mL y 0.4 UI/mL.

Como sucede con todos los agentes antitrombóticos, la administración de dalteparina sódica conlleva el riesgo de hemorragia sistémica. Debe tenerse cuidado al emplear dalteparina sódica bajo altas dosis de tratamiento en pacientes recientemente operados. Tras iniciar el tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrecha y sistemáticamente en busca de complicaciones hemorrágicas. Esto puede hacerse mediante la exploración física habitual de los pacientes, la observación detallada de los drenajes quirúrgicos, la medición periódica de la hemoglobina y el cálculo de la anti-Xa.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El efecto anticoagulante inducido por la dalteparina, puede ser inhibido por la protamina. Sin embargo, la protamina tienen 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% - - 50% de la actividad anti-Xa de la dalteparina permanece).

15. PRESENTACIONES

Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 2 500 U.I./ 0.2 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 5 000 U.I./0.2 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 7 500 U.I./0.3 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 10 000 U.I./0.4 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 12 500 U.I./0.5 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 15 000 U.I./0.6 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 18 000 U.I./0.72 ml

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente controlada a no más de 30°C

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños
No se administre durante el embarazo y lactancia.
Literatura exclusiva para médicos
Consérvese en lugar fresco.
Deséchese la jeringa después de su uso.
Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
No se administre si el cierre ha sido violado.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C. V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 110M93 SSA IV

Clave de IPP: 163300415J0064

Fecha de aprobación: 20 de Junio de 2016

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	15 de Marzo del 2016
Médico que revisó y aprobó:	Oscar Cortes
Fecha de Aprobación:	08 de Abril del 2016
Referencia:	CDS 8 (09Feb16)
Motivo y descripción del cambio:	Cambio en Precauciones Generales así como cambios de formato dentro de diversos rubros

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Fragmin[®]

Dalteparina Sódica
Solución Inyectable

2,500 UI; 5,000 UI; 7,500 UI; 10,000 UI; 12,500 UI; 15,000 UI; 18,000 UI

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

FRAGMIN[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Dalteparina sódica

3. FORMA FARMACEÚTICA Y FORMULACIÓN

Solución inyectable

Cada jeringa prellenada contiene:

<i>Dalteparina sódica</i> <i>(heparina sódica de bajo peso molecular,</i> <i>promedio de 4000 – 6000)</i>	<i>2,500 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>5,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>7,500 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>10,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>
---	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Vehículo, c.b.p.	0.2 ml	0.2 ml	0.3 ml	0.4 ml
-------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------

<i>Dalteparina sódica</i> <i>(heparina sódica de bajo peso molecular,</i> <i>promedio de 4000 – 6000)</i>	<i>12,500 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>15,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	<i>18,000 UI</i> <i>(anti-Xa)</i>	
---	--------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	--

Vehículo, c.b.p.	0.5 ml	0.6 ml	0.72 ml	
-------------------------	---------------	---------------	----------------	--

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

1. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP).
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extra-corpóreo durante hemodiálisis y hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis conjuntamente con cirugía.
4. Trombopprofilaxis en pacientes con movilidad restringida asociada a padecimientos médicos agudos.
5. Enfermedad coronaria inestable (angina inestable e infarto al miocardio sin elevación del segmento ST, conocida también como infarto del miocardio sin onda Q).
6. Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso TEV sintomático (TVP proximal y/o EP), para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer.

5. CONTRAINDICACIONES

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia mediada inmunológicamente inducida por heparina
- Sangrado activo, clínicamente significativo (tales como úlceras o sangrado gastrointestinal o hemorragia cerebral)
- Trastornos de coagulación severos
- Endocarditis séptica aguda o subaguda
- Lesión reciente o procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos
- Hipersensibilidad a la dalteparina o a otras heparinas de bajo peso molecular, o heparinas, o productos porcinos
- Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar un tratamiento concomitante con dosis altas de dalteparina (como las necesarias para una TVP, EP y enfermedad de las arterias coronarias inestable) en pacientes que reciban anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal. (Ver *sección Precauciones generales*).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o con anticoagulación programada con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como los antiinflamatorios no-esteroides (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 deterioro neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la médula espinal). (Ver ***sección 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; en pacientes que reciben dosis terapéuticas más altas de dalteparina (p. ej. 100 UI/kg - 120 UI/kg cada 12 horas o 200 UI/kg una vez al día), el intervalo debe ser como mínimo de 24 horas. Debe hacerse una vigilancia sistemática muy estrecha y frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de alteraciones neurológicas, p. ej. dolor de espalda, deficiencias sensoriales o motoras (entumecimiento y debilidad en las extremidades inferiores) y disfunción intestinal o vesical.

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina debe usarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo potencial de hemorragia, tales como pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, tales como las necesarias para tratar la TVP, EP, enfermedad de arteria coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

Trombocitopenia

Se recomienda hacer un recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con dalteparina y hacer el seguimiento regular durante el tratamiento. Un cuidado especial es necesario si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100,000/ μ L o mm^3) durante el

tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba *in vitro* de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina. Si el resultado de la prueba *in vitro* es positiva o no concluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina.

Monitoreo de Niveles de Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina generalmente no es necesario, pero sí se debe considerar en poblaciones de pacientes específicos tales como los pediátricos; la población de pacientes con insuficiencia renal o las de aquellos que están muy delgados o mórbidamente obesos, embarazadas, y quienes tengan un mayor riesgo de hemorragias o retrombosis. Los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico son considerados como el método de elección para medir los niveles de anti-Xa. No se deben usar el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) o el tiempo de trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Aumentar la dosis de dalteparina, en un intento de prolongar el TTPa, podría resultar en sangrado (Ver la sección *Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental*).

Hipercalemia

La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona lo cual conduce a hipercalemia, en especial en pacientes que padecen de 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 de riesgo.

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fractionada (UFH), con otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos difiere en su materia prima, procesos de manufactura, propiedades físico-químicas, biológicas y clínicas, que resultan en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación y, posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de 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 la dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.

Pacientes Pediátricos

La información de seguridad y eficacia en el uso de la dalteparina en pacientes pediátricos, es limitada. Si se usa la dalteparina en estos pacientes, se deben monitorear los niveles de anti-Xa.

Pacientes Geriátricos

Los pacientes mayores (especialmente los mayores de 80 años) pueden tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los rangos de dosis terapéutica. Se recomienda ejercer una cuidadosa vigilancia clínica.

Efectos sobre la Capacidad para Manejar o Utilizar Maquinarias

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de dalteparina sobre la capacidad para manejar o utilizar maquinaria.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Si se utiliza dalteparina durante el embarazo la posibilidad de daño fetal parece remota. Sin embargo, debido a que la posibilidad de algún daño no se ha establecido completamente, se debe utilizar

dalteparina durante el embarazo solamente cuando exista una necesidad clara. (Ver *sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

Una amplia cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados presentados de pacientes) indican la ausencia de malformaciones o toxicidad neonatal o 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) con relación a la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación a la (UFH), se comunicó una merma en la propensión a hemorragias y una reducción en el riesgo de fracturas osteoporóticas. En el estudio prospectivo más amplio, “Eficacia de la tromboprolifaxis como intervención durante el embarazo” (ETHIG), participaron 810 mujeres embarazadas y se investigó un esquema específico al embarazo para la estratificación del riesgo (riesgo bajo, alto y muy alto de TEV) con dosis diarias de dalteparina de entre 50 and 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 HBPM durante el embarazo.

En los experimentos con animales no se evidenció ninguna propiedad teratogénica o fetotóxica de la dalteparina (ver *sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con mayor riesgo de hemorragias, p. ej. mujeres bajo cuidado perinatal (ver *sección Precauciones generales*).

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

Lactancia

Existen datos limitados sobre la excreción de dalteparina en la leche materna. En un estudio en 15 mujeres en período de lactancia que recibieron dosis profilácticas de dalteparina se detectaron pequeñas cantidades de actividad anti-Xa en la leche materna, equivalente a una relación de leche/plasma <0.025 a 0.224. En vista de que la absorción oral de la heparina de bajo peso molecular es extremadamente baja, se desconocen las implicaciones clínicas, si es que existen, tomando en cuenta la pequeña cantidad de actividad anticoagulante en el lactante.

Fertilidad

Los datos clínicos actuales no evidencian que la dalteparina sódica afecte la fertilidad. No se observaron efectos en la fertilidad, copulación o el desarrollo perinatal o postnatal al probar la dalteparina sódica en animales.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Aproximadamente el 3% de los pacientes sometidos a un 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10,000$).

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i>
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (Tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento

	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (Tipo II, con o sin las complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragias
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas 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*	Exantema
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 la sección Contraindicaciones y la sección Precauciones generales)
*No puede calcularse a partir de los datos disponibles		

Población pediátrica:

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

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El uso de medicamentos concomitantes que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, AINES, inhibidores plaquetarios, o dextranos, podría incrementar el efecto anticoagulante de la dalteparina. (Ver *sección Dosis y vía de administración – Enfermedad Coronaria Inestable (Angina inestable e infarto miocardio sin Elevación del ST)*)

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 la dalteparina de forma concomitante con AINES o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

(Ver *sección Precauciones generales*).

General - No administrar la dalteparina por la vía intramuscular.

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

3.) Tratamiento de la TVPy del EP

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), como una sola inyección diaria o en dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar una anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (generalmente en al menos 5 días). El tratamiento de pacientes externos es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento a nivel hospitalario.

- **Administración una vez al día** - 200 UI/kg de peso corporal total SC una vez al día, hasta un máximo de 18,000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- **Administración dos veces al día** – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse para poblaciones de pacientes específicas (ver la *sección Precauciones Generales*). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de la inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0.5 y 1.0 UI de anti-Xa/ml.

4.) Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corpóreo Durante la Hemodiálisis y la Hemofiltración

Administrar la dalteparina IV, 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 para la mayoría de ellos no son necesarios monitoreos de los niveles de anti-Xa. Las dosis recomendadas producen generalmente niveles plasmáticos entre 0.5 y 1.0 UI de anti-Xa/ml durante la diálisis.
- **Hemodiálisis y hemofiltración hasta por un máximo de 4 horas** – Administrar ya sea 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección en bolo única de 5,000 UI.
- **Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas** - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/h.
- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de sangrado** - Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección en bolo IV, 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 completo de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0.2 y 0.4 UI de anti-Xa/ml.

3.) Trombopprofilaxis Conjuntamente con Cirugía

Administrar la dalteparina SC. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto del anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen generalmente niveles plasmáticos picos entre 0.1 y 0.4 UI anti-Xa/ml.

- **Cirugía general** – Seleccione el régimen apropiado de los que se enlistan a continuación.
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas** – Administrar 2,500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2,500 UI SC por las mañanas en el

postoperatorio, hasta que el paciente sea movilizado (generalmente 5 - 7 días o más).

- **Pacientes con factores de riesgo adicionales al tromboembolismo (por ej., padecimiento maligno)** – Administre la dalteparina hasta que el paciente sea movilizado (generalmente 5 - 7 días o más).
 - **Inicio el día anterior a la cirugía** – 5,000 UI SC por la noche del día anterior a la cirugía, después de la cirugía, 5,000 UI SC cada noche.
 - **Inicio el día de la cirugía** – 2,500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2,500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía, iniciarla el día después de la cirugía, 5,000 UI SC cada mañana.
- **Cirugía ortopédica (como cirugía de reemplazo de cadera)**- Administrar la dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - **Inicio preoperatorio: por la noche del día anterior a la cirugía** – 5,000 UI SC por la noche el día anterior a la cirugía, después de la cirugía, 5,000 UI SC cada noche.
 - **Inicio preoperatorio: el día de la cirugía** – 2,500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2,500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía, iniciarla el día después de la cirugía, 5,000 UI SC cada día.
 - **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, iniciando el día después de la cirugía, 5,000 UI SC cada día.

4.) Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5,000 UI de dalteparina SC una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad restringida continua. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

5.) Enfermedad Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación del ST)

Administrar la dalteparina en dosis de 120 UI/kg peso corporal total SC cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10,000 UI/12 hrs. Al 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 considere beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se lleve a cabo el procedimiento de revascularización (tales como intervenciones percutáneas [IPC] o implante de derivación coronaria ("bypass") [CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5,000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7,500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse

para poblaciones de pacientes específicas (ver **sección Precauciones generales**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 - 4 horas después de una inyección SC). Los niveles picos recomendados están entre 0.5 y 1.0 UI de anti-Xa/ml.

6.) Tratamiento Extendido de Tromboembolismo Venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- **Mes 1**

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg 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 SC de aproximadamente 150 UI/kg del peso corporal total, una vez al día, usando jeringas de dosis fijas, como representa a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2: 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 para Trombocitopenia inducida por Quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50,000/mm³, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50,000/mm³.

Para recuentos de plaquetas entre 50,000/mm³ y 100,000/mm³, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (**Tabla 3**). Cuando el recuento plaquetario se recupere a ≥100,000/mm³, se debe reinstaurar la dalteparina a dosis completa.

Tabla 3: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50,000/mm³ a 100,000/mm³

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 >3 x ULN (límite superior normal)), 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 encima o por debajo del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, por una formulación en jeringa y se debe

repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 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 en la actualidad se explican en la sección de **Farmacocinética y farmacodinámica**, aunque no puede recomendarse una posología particular.

Vigilancia Sistemática de los Niveles Anti-Xa en Niños

En ciertas poblaciones especiales, tales como niños, que reciben dalteparina sódica, debe considerarse medir los niveles máximos anti-Xa aproximadamente 4 horas después de la aplicación de la dosis. En el caso de tratamientos terapéuticos con dosis administradas una vez al día, los niveles máximos anti-Xa deben generalmente mantenerse entre 0.5 UI/mL y 1.0 UI/ml, medidos 4 horas después de la aplicación de la dosis. En el caso de una función renal fisiológica baja y cambiante, como sucede en los recién nacidos, se justifica una vigilancia sistemática estrecha de los niveles anti-Xa. En tratamientos profilácticos, los niveles anti-Xa deben por lo general mantenerse entre 0.2 UI/mL y 0.4 UI/mL.

Como sucede con todos los agentes antitrombóticos, la administración de dalteparina sódica conlleva el riesgo de hemorragia sistémica. Debe tenerse cuidado al emplear dalteparina sódica bajo altas dosis de tratamiento en pacientes recientemente operados. Tras iniciar el tratamiento, los pacientes deben vigilarse estrecha y sistemáticamente en busca de complicaciones hemorrágicas. Esto puede hacerse mediante la exploración física habitual de los pacientes, la observación detallada de los drenajes quirúrgicos, la medición periódica de la hemoglobina y el cálculo de la anti-Xa.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El efecto anticoagulante inducido por la dalteparina, puede ser inhibido por la protamina. Sin embargo, la protamina tienen 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% - - 50% de la actividad anti-Xa de la dalteparina permanece).

13. PRESENTACIONES

Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 2 500 U.I./ 0.2 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 5 000 U.I./0.2 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 7 500 U.I./0.3 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 10 000 U.I./0.4 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 12 500 U.I./0.5 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 15 000 U.I./0.6 ml
Caja con 2 jeringas prellenadas conteniendo 18 000 U.I./0.72 ml

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica
No se deje al alcance de los niños
No se administre durante el embarazo y lactancia.
Literatura exclusiva para médicos
Consérvese en lugar fresco.
Deséchese la jeringa después de su uso.
Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
No se administre si el cierre ha sido violado.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C. V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 110M93 SSA IV

Clave de IPP: 163300415J0064

Fecha de aprobación: 20 de Junio de 2016

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Victor Cesar Moreno Ortiz
Fecha de elaboración:	15 de Marzo del 2016
Médico que revisó y aprobó:	Oscar Cortes
Fecha de Aprobación:	08 de Abril del 2016
Referencia:	CDS 8 (09Feb16)
Motivo y descripción del cambio:	Cambio en Precauciones Generales así como cambios de formato dentro de diversos rubros