



**Fragmin®  
dalteparina sódica**

**I – IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome comercial:** Fragmin®

**Nome genérico:** dalteparina sódica

**APRESENTAÇÕES**

Fragmin® solução injetável 12.500 UI/mL (anti-Xa) em embalagem contendo 10 seringas preenchidas com 0,2 mL (2.500 UI) + dispositivo de proteção para descarte da agulha.

Fragmin® solução injetável 25000 UI/mL (anti-Xa) em embalagem contendo 10 seringas preenchidas com 0,2 mL (5.000 UI) + dispositivo de proteção para descarte da agulha.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA E INTRAVENOSA (vide Posologia)**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de Fragmin® solução injetável 2.500 UI ou 5.000 UI contém 12.500 UI ou 25.000 UI de dalteparina sódica respectivamente.

Excipientes utilizados no Fragmin® solução injetável 2.500 UI: cloreto de sódio, ácido clorídrico<sup>(1)</sup>, hidróxido de sódio<sup>(1)</sup> e água para injetáveis.

<sup>(1)</sup>para ajuste de pH.

Excipientes utilizados no Fragmin® solução injetável 5.000 UI: ácido clorídrico<sup>(1)</sup>, hidróxido de sódio<sup>(1)</sup> e água para injetáveis.

<sup>(1)</sup>para ajuste de pH.

A potência é descrita em unidades internacionais de anti-Xa (UI) segundo o 1º Padrão Internacional da Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM).



## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Fragmin® (dalteparina sódica) solução injetável é indicado para:

- Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) agudas.
- Prevenção de coagulação no sistema extracorpóreo durante hemodiálise e hemofiltração em pacientes com insuficiência renal aguda ou insuficiência renal crônica.
- Tromboprotexxa associada à cirurgia.
- Tromboprotexxa em pacientes com mobilidade restrita devido a condições médicas agudas.
- Doença arterial coronariana instável (angina instável e infarto do miocárdio sem elevação ST, também conhecido como infarto do miocárdio sem onda Q). Concomitante com a dalteparina, os pacientes devem receber também terapia com ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg / dia), a não ser que seja identificado pelo médico que o uso é contraindicado (para informações completas, vide o item 4. Contraindicação, 5. Advertencias e 8. POSOLOGIA).
- Tratamento prolongado de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático (TVP proximal e/ou EP) para reduzir a recorrência de TEV em pacientes com câncer.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Profilaxia de Trombose Venosa Profunda (TVP) em Pacientes Após Cirurgia de Substituição do Quadril

Em um estudo aberto, randomizado, Fragmin® 5000 UI administrado uma vez ao dia por via subcutânea (SC) foi comparado com varfarina sódica administrada por via oral em pacientes submetidos a cirurgia de substituição do quadril. O tratamento com Fragmin® foi iniciado com uma dose de 2500 UI SC dentro de 2 horas antes da cirurgia, seguido por uma dose de 2500 UI SC na noite após a cirurgia. Depois foi iniciada uma posologia de Fragmin® 5000 UI SC uma vez ao dia no primeiro pós-operatório. A primeira dose de varfarina sódica foi administrada na noite anterior à cirurgia e, então, continuada diariamente numa dose ajustada para a relação normalizada internacional (INR) 2 a 3. O tratamento em ambos os grupos foi continuado por 5 a 9 dias pós-operatórios. Da população total incluída no estudo de 580 pacientes, 553 foram tratados e 550 foram submetidos à cirurgia. Daqueles submetidos à cirurgia, 271 receberam Fragmin® e 279 receberam varfarina sódica. A média da idade da população de estudo foi de 63 anos (variando entre 20 e 92 anos) e a maioria dos pacientes era branca (91,1%) e do sexo feminino (52,9%). A incidência de TVP em qualquer veia, determinada por venografia avaliável, foi significativamente menor para o grupo tratado com Fragmin® comparado com pacientes tratados com varfarina sódica (28/192 vs. 49/190; p = 0,006) (veja Tabela 1).

Tabela 1: Eficácia de Fragmin® na profilaxia de TVP após cirurgia de substituição do quadril

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia <sup>1</sup> SC n(%)	varfarina sódica uma vez ao dia <sup>2</sup> oral n(%)
Todos pacientes de cirurgia de substituição do quadril tratados	271	279
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis		
TVP total	28/192 (14,6) <sup>3</sup>	49/190 (25,8)
TVP proximal	10/192 (5,2) <sup>4</sup>	16/190 (8,4)
Embolia pulmonar (EP)	2/271 (0,7)	2/279 (0,7)

1 A dose diária no dia da cirurgia foi dividida: 2500 UI foram administradas duas horas antes da cirurgia e, novamente, na noite da cirurgia.

2 A dose de varfarina sódica foi ajustada para manter um índice de tempo de protrombina de 1,4 a 1,5, correspondendo a uma INR de aproximadamente 2,5.

3 Valor de p = 0,006.

4 Valor de p = 0,185.



Em um segundo estudo de centro único, duplo-cego, de pacientes submetidos a cirurgia de substituição do quadril, Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia SC, iniciando na noite anterior à cirurgia, foi comparado com heparina 5000 U SC três vezes ao dia, iniciando na manhã da cirurgia. O tratamento em ambos os grupos foi continuado por até 9 dias pós-operatórios. Da população total do estudo, dos 140 pacientes, 139 foram tratados e 136 foram submetidos a cirurgia. Daqueles submetidos a cirurgia, 67 receberam Fragmin® e 69 receberam heparina. A média da idade da população de estudo foi de 69 anos (variando de 42 a 87 anos) e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (58,8%). Na análise de intenção de tratamento, a incidência de TVP proximal foi significativamente menor para pacientes tratados com Fragmin® comparado com pacientes tratados com heparina (6/67 vs. 18/69; p = 0,012). Além disso, a incidência de EP detectada por mapeamento pulmonar também foi significativamente menor no grupo tratado com Fragmin® (9/67 vs. 19/69; p = 0,032).

Um terceiro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, avaliou uma posologia pós-operatória de Fragmin® para profilaxia de trombose após cirurgia de substituição total do quadril. Os pacientes receberam Fragmin® ou varfarina sódica e foram randomizados em um de três grupos de tratamento. Um grupo de pacientes recebeu a primeira dose de Fragmin® 2500 UI SC dentro de 2 horas antes da cirurgia, seguida por outra dose de Fragmin® 2500 UI SC pelo menos 4 horas ( $6,6 \pm 2,3$  horas) após a cirurgia. Outro grupo recebeu a primeira dose de Fragmin® 2500 UI SC pelo menos 4 horas ( $6,6 \pm 2,4$  horas) após a cirurgia. Depois ambos os grupos iniciaram uma posologia de Fragmin® 5000 UI SC uma vez ao dia no dia 1 pós-operatório. O terceiro grupo de pacientes recebeu varfarina sódica na noite do dia da cirurgia e, então, continuou diariamente numa dose ajustada para INR 2 a 3. O tratamento de todos os grupos foi continuado por 4 a 8 dias pós-operatórios e após este tempo todos os pacientes foram submetidos a venografia bilateral.

Na população total do estudo, dos 1501 pacientes, 1472 pacientes foram tratados; 496 receberam Fragmin® (primeira dose antes da cirurgia), 487 receberam Fragmin® (primeira dose após a cirurgia) e 489 receberam varfarina sódica. A média de idade da população de estudo foi de 63 anos (variando entre 18 e 91 anos) e a maioria dos pacientes era branca (94,4%) e do sexo feminino (51,8%).

A administração da primeira dose de Fragmin® após a cirurgia foi tão efetiva em reduzir a incidência de eventos tromboembólicos quanto a primeira dose de Fragmin® antes da cirurgia (44/336 vs. 37/337; p = 0,448). Ambas as posologias de Fragmin® foram mais efetivas do que varfarina sódica na redução da incidência de eventos tromboembólicos após cirurgia de substituição do quadril.

#### **Profilaxia de TVP Após Cirurgia Abdominal em Pacientes com Risco de Complicações Tromboembólicas**

Pacientes de cirurgia abdominal em risco incluem aqueles com mais de 40 anos de idade, obesos, submetidos a cirurgia sob anestesia geral de mais de 30 minutos de duração ou que possuem fatores de risco adicionais, como malignidades ou uma história de TVP ou EP.

Fragmin® administrado uma vez ao dia SC, iniciando antes da cirurgia e continuando por 5 a 10 dias após a cirurgia, reduziu o risco de TVP em pacientes com risco para complicações tromboembólicas em dois ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados, controlados, realizados em pacientes submetidos a cirurgias abdominais maiores. No primeiro estudo, um total de 204 pacientes foi incluído e tratado; 102 receberam Fragmin® e 102 receberam placebo. A média da idade da população de estudo foi de 64 anos (variando entre 40 a 98 anos) e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (54,9%). No segundo estudo, um total de 391 pacientes foi incluído e tratado; 195 receberam Fragmin® e 196 receberam heparina. A média da idade da população de estudo foi 59 anos (variando entre 30 e 88 anos) e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (51,9%). Como resumido nas tabelas a seguir, Fragmin® 2500 UI foi superior ao placebo e semelhante à heparina na redução do risco de TVP (veja Tabelas 2 e 3).

Tabela 2: Eficácia de Fragmin® na profilaxia de TVP após cirurgia abdominal

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia SC n(%)	Placebo Uma vez ao dia SC n(%)
Todos pacientes de cirurgia abdominal tratados	102	102
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis		
Total de eventos tromboembólicos	4/91 (4,4) <sup>1</sup>	16/91 (17,6)
TVP proximal	0	5/91 (5,5)
TVP distal	4/91 (4,4)	11/91 (12,1)



EP

0

2/91 (2,2)<sup>2</sup>

1 Valor de p = 0,008.

2 Ambos pacientes também tiveram TVP, 1 proximal e 1 distal.

Tabela 3: Eficácia de Fragmin® na profilaxia de TVP após cirurgia abdominal

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia SC n(%)	heparina 5000 U duas vezes ao dia SC n(%)
Todos os pacientes de cirurgia abdominal tratados	195	196
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis		
Total de eventos tromboembólicos	7/178 (3,9) <sup>1</sup>	7/174 (4,0)
TVP proximal	3/178 (1,7)	4/174 (2,3)
TVP distal	3/178 (1,7)	3/174 (1,7)
EP	1/178 (0,6)	0

1 Valor de p = 0,74.

Em um terceiro estudo duplo-cego, randomizado, realizado em pacientes submetidos a cirurgia abdominal com malignidade, Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia foi comparado com Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia. O tratamento foi continuado por 6 a 8 dias. Um total de 1375 pacientes foi incluído e tratado; 679 receberam Fragmin® 5000 UI e 696 receberam 2500 UI. A média da idade dos grupos combinados foi de 71 anos (variando entre 40 e 95 anos). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (51,0%). O estudo mostrou que Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia foi mais eficaz que Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia na redução do risco de TVP em pacientes submetidos a cirurgia abdominal com (veja Tabela 4).

Tabela 4: Eficácia de Fragmin® na profilaxia de TVP após cirurgia abdominal

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 2500 IU uma vez ao dia SC n(%)	Fragmin® 5000 IU uma vez ao dia SC n(%)
Todos pacientes de cirurgia abdominal tratados <sup>1</sup>	696	679
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis		
Total de eventos tromboembólicos	99/656 (15,1) <sup>2</sup>	60/645 (9,3)
TVP proximal	18/657 (2,7)	14/646 (2,2)
TVP distal	80/657 (12,2)	41/646 (6,3)
EP		
Fatal	1/674 (0,1)	1/669 (0,1)
Não fatal	2	4

1 Cirurgia abdominal maior com malignidade.

2 Valor de p = 0,001.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Fragmin® contém dalteparina sódica, uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), com propriedades antitrombóticas, que possui peso molecular médio de 5000.

O efeito antitrombótico da dalteparina é devido a sua capacidade de potencializar a inibição do Fator Xa e da trombina. De modo geral, a dalteparina possui uma capacidade relativamente maior de potencializar a inibição do Fator Xa do que de prolongar o tempo de formação de coágulos no plasma (TTPA – tempo de tromboplastina parcial ativada). A dalteparina possui um efeito relativamente menor na função e adesão plaquetária do que a heparina e, desse modo, exerce um efeito pequeno na hemostasia primária.

Pensa-se que algumas das propriedades antitrombóticas da dalteparina sejam mediadas pelo efeito na parede vascular ou sistema fibrinolítico.



Em um grande estudo internacional, multicêntrico, randomizado e controlado, denominado PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial), o efeito tromboprotetor da dalteparina 5000 UI uma vez ao dia foi comparado com a heparina não fracionada (UFH) 5000 UI duas vezes ao dia em 3.746 pacientes médicos criticamente doentes (76%) e cirúrgicos que foram internados em unidade de terapia intensiva (UTI) por pelo menos três dias. O objetivo primário era avaliar a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) proximal nos membros inferiores, conforme determinado por ultrassonografia. Aproximadamente 90% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica. O tratamento com o medicamento do estudo foi permitido durante toda a estada na UTI até o máximo de 90 dias. A duração mediana do tratamento com o medicamento do estudo em ambos os grupos foi de 7 dias (faixa interquartil de 4 a 12). Foi feito o julgamento e atribuição dos eventos trombóticos e hemorrágicos sem os avaliadores saberem a qual grupo o paciente pertencia.

Não houve diferença significativa na ocorrência de TVP proximal em membros inferiores entre os dois grupos (5,1% no grupo de dalteparina e 5,8% no grupo de heparina não fracionada, razão de risco 0,92; IC 95%; 0,68 a 1,23; P = 0,57).

Uma redução significativa no risco de embolia pulmonar (EP), um desfecho secundário do estudo, foi observada no grupo que recebeu dalteparina (redução de 49%, IC 95%; 0,30 a 0,88; P = 0,01).

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos nas incidências de hemorragia maior (razão de risco 1,0; IC 95%; 0,75 a 1,34; P = 0,98) ou óbito no hospital (razão de risco 0,92; IC 95%; 0,80 a 1,05; P = 0,21).

#### População pediátrica

As informações de segurança e eficácia são limitadas quanto ao uso de dalteparina em pacientes pediátricos. Se a dalteparina for usada nesses pacientes, os níveis de anti-Xa deverão ser monitorados.

O maior estudo prospectivo de dalteparina nesta população investigou a eficácia, segurança e relação da dose com a atividade anti-Xa no plasma em 48 pacientes pediátricos, tanto na profilaxia quanto no tratamento de trombose venosa e arterial.

Tabela 5: Demografia e desenho do estudo clínico, *Nohe et al (1999)*

Desenho do estudo	Pacientes	Diagnóstico	Indicação, dose de dalteparina sódica, alvo anti-Xa, duração		
Estudo monocêntrico, aberto; (n = 48)	Idade: 31 semanas pré-termo a 18 anos  Sexo: 32 masculino, 16 feminino	Trombose arterial ou venosa: DVOP*; HPP**	Profilaxia: (n = 10)  95 ± 52 anti-Xa UI/kg sc diariamente;  0,2 a 0,4 UI/ml  3-6 meses	Tratamento primário: (n = 25)  129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc diariamente;  0,4 a 1,0 UI/ml  3-6 meses	Tratamento secundário: (n = 13)  129 ± 43 anti-Xa UI/kg sc diariamente;  0,4 a 1,0 UI/ml  3-6 meses

\* DVOP = Doença pulmonar veno-oclusiva

\*\* HPP = hipertensão pulmonar primária

Neste estudo, não ocorreram eventos tromboembólicos nos dez pacientes que receberam dalteparina como tromboprotetora. Nos 23 pacientes que receberam dalteparina como tratamento antitrombótico primário para trombose arterial ou venosa, ocorreu recanalização completa em 7/23 (30%), recanalização parcial em 7/23 (30%) e nenhuma recanalização em 9/23 (40%). Nos oito pacientes que receberam dalteparina para tratamento antitrombótico secundário após trombólise bem-sucedida, a recanalização foi mantida ou melhorada. Não foi observada recanalização nos cinco pacientes que receberam dalteparina como tratamento secundário após falha da trombólise. Ocorrências de sangramento pouco intenso, relatadas em 2/48 crianças (4%), foram resolvidas após redução da dose. As contagens de plaquetas em pacientes variaram de 37.000/ $\mu$ l a 574.000/ $\mu$ l. Os autores



atribuíram as contagens plaquetas abaixo do normal ( $150.000/\mu\text{l}$ ) ao tratamento imunossupressor que estes pacientes estavam recebendo para tratamento da doença de base. Não se observou em nenhum paciente uma redução do número de plaquetas  $\geq 50\%$  em relação ao valor inicial, um sinal de trombocitopenia induzida por heparina tipo 2 (TIH 2). Tanto para o grupo de profilaxia quanto para o grupo de tratamento, as doses de dalteparina (anti-Xa UI/kg) necessárias para a obtenção das atividades anti-Xa alvo (UI/ml) foram inversamente relacionadas à idade ( $r^2 = 0,64$ ;  $P = 0,017$ ;  $r^2 = 0,13$ ;  $P = 0,013$ ).

A previsibilidade do efeito anticoagulante com doses ajustadas ao peso parece ser menor em crianças em comparação a adultos, presumivelmente devido à alteração na ligação plasmática (vide item 3. Informações Técnicas - Propriedades Farmacocinéticas).

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### Absorção

A biodisponibilidade absoluta, medida através da atividade do anti-Fator Xa, em voluntários saudáveis foi de  $87 \pm 6\%$ . O aumento da dose de 2500 para 10.000 UI resultou em um aumento global na AUC do anti-Fator Xa, que foi proporcionalmente maior em cerca de um terço (1/3) dos voluntários.

#### Distribuição

O volume de distribuição para a atividade do anti-Fator Xa da dalteparina foi de 40 a 60 mL/kg.

#### Metabolismo

Após doses intravenosas (IV) de 40 e 60 UI/kg, as meias-vidas terminais médias foram de  $2,1 \pm 0,3$  e  $2,3 \pm 0,4$  horas, respectivamente. As meias-vidas terminais aparentes mais longas (3 a 5 horas) foram observadas após doses subcutâneas (SC), possivelmente devido à demora na absorção.

#### Excreção

A dalteparina é excretada principalmente pelos rins; no entanto, a atividade biológica dos fragmentos eliminados por via renal não está bem caracterizada. Menos de 5% da atividade de anti-Xa é detectável na urina. Os clearances plasmáticos médios da atividade do anti-Fator Xa da dalteparina em voluntários normais após doses únicas em bolus IV de 30 e 120 UI/kg de anti-Fator Xa foram de  $24,6 \pm 5,4$  e  $15,6 \pm 2,4$  mL/h/kg, respectivamente. As meias-vidas médias de disposição correspondentes são de  $1,47 \pm 0,3$  e  $2,5 \pm 0,3$  horas.

### **Populações Especiais**

#### Hemodiálise

Em pacientes com insuficiência renal crônica com necessidade de hemodiálise, a meia-vida terminal média da atividade do anti-Fator Xa após uma dose única IV de 5000 UI de dalteparina foi de  $5,7 \pm 2,0$  horas, isto é, consideravelmente maior do que os valores observados em voluntários saudáveis; portanto, pode-se esperar um acúmulo maior nestes pacientes.

#### População pediátrica

Bebês com aproximadamente 2 a 3 meses de idade ou com menos de 5 kg têm necessidades mais altas de heparina de baixo peso molecular (LMWH) por kg provavelmente devido ao seu maior volume de distribuição. Outras explicações para a necessidade mais alta de LMWH por peso corporal em crianças pequenas incluem farmacocinética alterada da heparina e/ou uma expressão menor da atividade anticoagulante da heparina em crianças devido a concentrações plasmáticas menores de antitrombina.

### **Dados de Segurança Pré-clínicos**

#### Carcinogênese, mutagênese, prejuízo na fertilidade



Independente do método de administração, da dose ou do período de tratamento, não foi observada qualquer organotoxicidade. Nenhum efeito mutagênico foi observado. Não foram observados efeitos embriotóxicos, fetotóxicos ou teratogênicos, e nenhum efeito sobre a fertilidade, a copulação ou o desenvolvimento peri e pós-natal quando a dalteparina foi testada em animais.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Fragmin® é contraindicado a pacientes que apresentam:

- história de trombocitopenia imunologicamente mediada, induzida por heparina, confirmada ou suspeita;
- sangramento ativo clinicamente significativo (como úlcera ou sangramento gastrintestinal, ou hemorragia cerebral);
- distúrbios graves da coagulação;
- endocardite séptica aguda ou sub aguda;
- lesões recentes ou procedimentos cirúrgicos no sistema nervoso central, olhos e/ou ouvidos;
- hipersensibilidade à dalteparina, às heparinas e/ou a outras heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), a produtos de origem suína, ou a qualquer componente da fórmula;
- devido ao risco aumentado de sangramento, o tratamento concomitante com altas doses de Fragmin® (como aquelas necessárias para tratar trombose venosa profunda [TVP] aguda, embolia pulmonar [EP] e doença arterial coronariana instável) não deve ser utilizado em pacientes que serão submetidos a anestesia raquidiana ou epidural ou a outros procedimentos que requeiram punção espinhal (vide item 5. Advertências e Precauções).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Anestesia Raquidiana ou Epidural**

Quando é empregada anestesia neuraxial (epidural/raquidiana) ou punção espinhal, os pacientes anticoagulados ou programados para serem anticoagulados com heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), ou heparinoides para prevenção de complicações tromboembólicas, constituem um grupo de risco para desenvolvimento de hematoma epidural ou espinhal, que pode resultar em paralisia permanente ou de longo prazo. O risco destes eventos é aumentado pelo uso de catéteres localizados no espaço epidural para a administração de analgésicos ou pelo uso concomitante de fármacos que afetam a hemostasia, como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores plaquetários ou outros anticoagulantes. Punções espinhais ou epidurais, repetidas ou traumáticas, também parecem aumentar esse risco. Os pacientes devem ser monitorados frequentemente para sinais e sintomas de dano neurológico. Caso se observe comprometimento neurológico, é necessário tratamento urgente (descompressão da medula espinhal) (vide item 4. Contraindicações).

A inserção ou remoção do cateter raquidiano ou epidural deve ser postergada para 10 a 12 horas após a administração de doses de dalteparina para profilaxia de trombose, e em pacientes recebendo doses terapêuticas mais altas de dalteparina (como 100 UI/kg - 120 UI/kg a cada 12 horas ou 200 UI/kg uma vez ao dia), o intervalo deve ser de pelo menos 24 horas. É necessário manter vigilância constante e monitoramento frequente para detectar qualquer sinal e sintoma de anomalia neurológica, como dores nas costas, déficit sensorial ou motor (torpor e fraqueza nos membros inferiores) e disfunções urinárias ou intestinais.

##### **Risco de Hemorragia**

Fragmin® deve ser utilizado com cautela em pacientes com potencial elevado de risco de hemorragia, como em pacientes com trombocitopenia, disfunções plaquetárias, insuficiência hepática ou renal grave, hipertensão não controlada, ou retinopatia hipertensiva ou diabética. Altas doses de Fragmin®, como aquelas necessárias para tratar trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) ou doença arterial coronariana instável, devem ser usadas com cautela em pacientes recém-operados.

##### **Trombocitopenia**



É recomendada a contagem de plaquetas antes de iniciar o tratamento com Fragmin®, e que esta seja regularmente acompanhada durante o tratamento. São necessários cuidados especiais se a trombocitopenia se desenvolver rapidamente ou a um grau significativo (< 100.000/mcL ou mm<sup>3</sup>) durante o tratamento com Fragmin®. Nesses casos, recomendam-se teste *in vitro* para anticorpos antiplaquetários na presença de heparinas ou HBPMs. Se o resultado do teste for positivo ou inconclusivo, ou se este teste não for realizado, o tratamento com Fragmin® deve ser interrompido (vide item 4. Contraindicações).

#### Níveis de Monitorização de Anti-Xa

Geralmente, não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante da dalteparina. No entanto, em populações específicas de pacientes, como crianças, pacientes com insuficiência renal, pacientes muito magros ou com obesidade mórbida, gestantes ou pacientes sob risco aumentado de sangramento ou recorrência de trombose, a monitorização deve ser considerada. Exames de laboratório que usam um substrato cromogênico são o método de escolha para medir os níveis de anti-Xa. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) ou tempo de trombina não devem ser utilizados, uma vez que esses testes são relativamente insensíveis à atividade da dalteparina. Aumentar a dose de Fragmin® numa tentativa de prolongar o TTPA pode causar sangramento (vide item 10. Superdose).

#### Hipercalemia

A heparina e a HBPM podem suprimir a secreção de aldosterona pela adrenal levando à hipercalemia, particularmente em pacientes como aqueles com diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, acidose metabólica pré-existente, concentração plasmática de potássio aumentada ou sob tratamento com medicamentos poupadões de potássio. Deve-se determinar a concentração plasmática de potássio em pacientes de risco.

#### Intercambialidade com Outros Anticoagulantes

Fragmin® não pode ser substituído e nem substituir, unidade por unidade, a heparina não fracionada, outras HBPMs, ou polissacarídeos sintéticos. Cada um desses medicamentos difere entre si nas matérias-primas, no processo de manufatura, nas propriedades físico-químicas, biológicas e clínicas, levando a diferenças na identidade bioquímica, dose e possivelmente na eficácia e segurança. Cada um desses medicamentos é único e possui instruções de uso próprias.

As HBPMs têm, individualmente, características diferentes, que implicam em diferentes recomendações posológicas. Por essa razão, recomenda-se cautela especial em sua administração. As instruções de uso para cada produto específico devem ser seguidas rigorosamente.

Se, apesar da profilaxia com Fragmin®, ocorrer um evento tromboembólico, deve-se descontinuar a profilaxia e instituir terapia adequada.

Os pacientes submetidos à hemodiálise crônica em tratamento com Fragmin®, normalmente, necessitam de poucos ajustes posológicos e, por essa razão, são necessárias poucas dosagens dos níveis de anti-Xa. Os pacientes submetidos à hemodiálise aguda têm um intervalo terapêutico mais estreito e devem ser submetidos à monitorização abrangente dos níveis de anti-Xa.

Se pacientes com doença arterial coronariana instável apresentarem infarto transmural do miocárdio, o tratamento trombolítico deve ser associado. O uso concomitante de Fragmin® e tratamento trombolítico pode aumentar o risco de sangramento.

O médico deve considerar o benefício potencial *versus* o risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados para tromboprofilaxia.

Pode ocorrer trombocitopenia induzida pela heparina durante a administração de Fragmin®. A trombocitopenia de qualquer grau deve ser monitorada (vide item 9. Reações Adversas).

#### Osteoporose



Tratamento de longo prazo com heparina tem sido associado ao risco de desenvolvimento de osteoporose. Embora isto não tenha sido observado com a dalteparina, o risco de desenvolver osteoporose não pode ser descartado.

### **Uso em Crianças**

As informações sobre a eficácia e a segurança do uso da dalteparina em pacientes pediátricos são limitadas. Se a dalteparina for utilizada nesses pacientes, os níveis de anti-Xa devem ser monitorados (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

### **Uso em Idosos**

Pacientes idosos (especialmente pacientes com 80 anos de idade ou mais) podem apresentar risco aumentado para complicações de sangramento dentro dos intervalos da dose terapêutica. É aconselhável cuidadoso monitoramento clínico.

### **Uso durante a Gravidez**

A dalteparina não foi teratogênica nem fetotóxica quando testada em animais.

Se Fragmin® for utilizado durante a gestação, a possibilidade de dano fetal parece remota. No entanto, uma vez que a possibilidade de dano não pode ser completamente descartada, Fragmin® deve ser utilizado durante a gestação apenas se claramente necessário (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínicos).

Diversos dados sobre mulheres grávidas (mais de 1000 resultados expostos) indicam ausência de toxicidade fetal/neonatal e malformação. A dalteparina sódica pode ser usada durante a gravidez se for clinicamente necessário.

Há mais de 2.000 casos publicados (estudos, séries de casos e relatórios de casos) sobre a administração de dalteparina durante a gravidez. Em comparação com heparina não-fracionada, foi relatada uma menor tendência de sangramento e um risco reduzido de fratura osteoporótica. O maior estudo prospectivo, “*Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity*” (EThIG, Eficácia da tromboprofilaxia como uma intervenção durante a gravidez), envolveu 810 mulheres grávidas e investigou um esquema específico da gravidez em termos de estratificação de risco (risco baixo, alto e muito alto de tromboembolismo venoso) com doses diárias de dalteparina de 50 a 150 UI/kg de peso corporal (em casos isolados, até no máximo 200 UI/kg de peso corporal). Entretanto, somente alguns estudos controlados randomizados estão disponíveis sobre o uso de heparinas com baixo peso molecular durante a gravidez.

A dalteparina não demonstrou qualquer propriedade teratogênica ou fetotóxica quando testada em animais (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínicos).

É necessário cautela ao tratar pacientes com maior risco de hemorragia, como mulheres nos períodos imediatamente antes e depois do parto (vide item 5. Advertências e Precauções - Risco de Hemorragia).

Foram relatadas falhas terapêuticas em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protéticas em doses anticoagulantes completas de heparina com baixo peso molecular. A dalteparina não foi estudada adequadamente para uso em mulheres grávidas com válvulas cardíacas protéticas.

**Fragmin® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Uso durante a Lactação**

Estão disponíveis dados limitados sobre a excreção de dalteparina no leite humano. Um estudo com 15 lactantes recebendo doses profiláticas de dalteparina detectou pequenas quantidades de atividade de anti-Xa no leite, equivalente à taxa leite/plasma < 0,025 – 0,224. Como a absorção oral da HBPM é extremamente baixa, as



implicações clínicas, se existirem, desta pequena quantidade de atividade anticoagulante no lactente são desconhecidas.

#### **Fertilidade**

Com base nos dados clínicos atuais, não há evidência de que a dalteparina sódica afete a fertilidade e não foram observados efeitos sobre a fertilidade, a copulação ou sobre o desenvolvimento peri- e pós-natal quando a dalteparina sódica foi testada em animais.

#### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

O efeito de Fragmin® na capacidade de dirigir e operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A administração concomitante de medicamentos que agem na hemostasia, como agentes trombolíticos, outros anticoagulantes, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores plaquetários, ou dextrana, pode potencializar o efeito anticoagulante de Fragmin® (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Doença Arterial Coronariana Instável (Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem elevação ST)).

Uma vez que doses de AINEs e do analgésico/anti-inflamatório ácido acetilsalicílico reduzem a produção de prostaglandinas vasodilatadoras e, consequentemente, o fluxo sanguíneo e a excreção renal, deve-se ter cautela especial ao administrar Fragmin® concomitantemente com AINEs ou com altas doses de ácido acetilsalicílico em pacientes com insuficiência renal.

#### **Interações com Testes Laboratoriais**

##### Elevação de transaminases séricas

Verificou-se aumento assintomático, dos níveis de transaminases (TGO/AST e TGP/ALT), de três vezes o limite superior de normalidade, em 1,7% e 4,3% dos pacientes tratados com Fragmin®, respectivamente. Também se observou um aumento significativo similar nos níveis de transaminases em pacientes tratados com heparina e outras heparinas de baixo peso molecular (HBPMs). Tais elevações são totalmente reversíveis e raramente associadas ao aumento de bilirrubina.

Visto que a determinação de transaminases é importante no diagnóstico diferencial de infarto do miocárdio, doenças hepáticas e embolia pulmonar (EP), a elevação de seus níveis deve ser interpretada com cautela durante o uso de fármacos como Fragmin®.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Fragmin® solução injetável 2.500 UI e 5.000 UI deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz. O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Após o preparo da solução para infusão intravenosa (IV), esta deve ser utilizada em no máximo 12 horas.

Características físicas e organolépticas: Fragmin® é uma solução clara, incolor ou parda.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

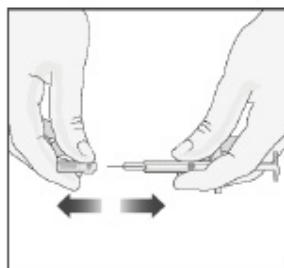
### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**



Fragmin® não deve ser administrado por via intramuscular.

#### Técnica de Administração de Injeção Subcutânea (SC)

1. Fragmin® deve ser administrado por injeção SC profunda, com o paciente na posição sentada ou deitada.
2. Pegue a seringa preenchida da superfície de trabalho plana. Retire a tampa da agulha puxando firmemente em linha reta (ver ilustração abaixo). Tenha cuidado para não dobrar ou torcer a tampa da agulha durante a sua retirada, evitando danos à agulha. Quando a tampa de borracha da agulha é removida, pode haver uma gota da solução no fim da agulha; isso é normal. Não toque na agulha nem deixe que ela toque em nenhuma superfície. Não toque nem empurre o êmbolo. Isso pode provocar extravasamento do líquido.



3. Fragmin® deve ser injetado na região abdominal peri-umbilical, na face externa superior da coxa ou no quadrante superior externo da nádega. Deve-se variar diariamente o local da aplicação. Quando se utilizar a região abdominal peri-umbilical ou a face externa superior da coxa, deve-se manter uma dobra cutânea com o auxílio dos dedos indicador e polegar enquanto se aplica a injeção. A agulha deve ser totalmente inserida, num ângulo que varia de 45 a 90°.

#### Procedimento para o Acionamento do Dispositivo de Proteção para o Descarte da Agulha

O dispositivo de proteção para descarte da agulha é fixado ao rótulo da seringa de Fragmin® e se estende paralelamente à seringa até a ponta da tampa plástica da agulha.

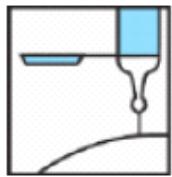
O administrador deve puxar o dispositivo de proteção para baixo, separando-o da tampa plástica da agulha, conforme ilustração a seguir:



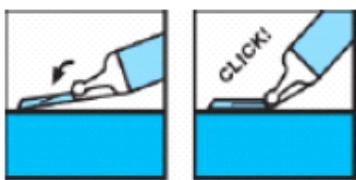
Em seguida, a tampa plástica da agulha deve ser removida da seringa:



O produto deve ser administrado normalmente:



Após a aplicação e remoção da agulha do paciente, o administrador deve ativar o dispositivo de proteção para descarte de todo o material, posicionando a seringa e a agulha sobre uma superfície estável e firme, e pressionando a seringa contra esta superfície de maneira que a agulha se encaixe no dispositivo de proteção. Um “click” é percebido quando a agulha estiver devidamente encaixada no dispositivo. A agulha deve então ser inclinada até que a seringa exceda um ângulo de 45° em relação à superfície plana, o que a torna inutilizável. Veja ilustrações a seguir:



Após os passos descritos anteriormente, a agulha e a seringa devem ser devidamente descartadas em local apropriado, conforme instruções abaixo:



### **Manuseio e Descarte de Materiais Perfuro-Cortantes**

No manuseio de seringas e agulhas descartáveis é necessário manter os seguintes cuidados:

- guardar o material, ainda na embalagem original, conforme cuidados de conservação já estabelecidos na embalagem deste produto;
- lavar as mãos com água e sabão antes do manuseio;
- manusear o material em campo limpo;
- antes de abrir, verificar:
  - se a embalagem está íntegra e dentro do prazo de validade; e
  - se o material é apropriado ao procedimento, a fim de evitar desperdício;
- abrir cuidadosamente a embalagem, na direção do êmbolo para a agulha, evitando a contaminação;
- usar luvas descartáveis para manuseio e aplicação do material.

Esta seringa e agulha devem ser descartadas no coletor de perfuro-cortantes, segundo recomendação das regulamentações vigentes, para evitar o risco de punção accidental do dedo ou da mão. Quando não existir o recipiente apropriado, adaptar latas vazias com tampas, caixas de papelão duplamente reforçadas.

Todo o material a ser descartado deverá ser encaminhado a uma instituição de saúde, de onde será coletado por empresas especializadas que se encarregam da coleta de resíduos biológicos e destruição por incineração.

A seringa preenchida é para administração única. A seringa e a agulha NUNCA devem ser reutilizadas. **NUNCA reencapar a agulha com a tampa de borracha.**

### **Compatibilidade com Soluções Intravenosas (IVs)**

Fragmin® é compatível com solução para infusão de cloreto de sódio isotônica (9 mg/mL) ou de glicose isotônica (50 mg/mL) em frascos de vidro e recipientes plásticos.



Não foi estudada a compatibilidade entre Fragmin® e outros produtos; portanto, este produto não deve ser misturado com outras soluções injetáveis até que estejam disponíveis dados específicos de compatibilidade.

### **Tratamento de Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolia Pulmonar (EP) Agudas**

Administrar Fragmin® por via SC como uma injeção única diariamente ou como duas injeções diariamente. A anticoagulação simultânea com antagonistas de vitamina K orais pode ser iniciada imediatamente. Continuar com o tratamento combinado até que os exames do complexo protrombina tenham atingido níveis terapêuticos (geralmente pelo menos 5 dias). Tratamento ambulatorial é possível utilizando as mesmas doses recomendadas para tratamento em instituição médica.

#### Administração uma vez ao dia

200 UI/kg de peso corporal total SC uma vez ao dia, até um máximo de 18.000 UI. O monitoramento do efeito anticoagulante não é necessário.

#### Administração duas vezes ao dia

Alternativamente, pode ser administrada uma dose de 100 UI/kg de peso corporal total SC duas vezes ao dia. O monitoramento do efeito anticoagulante geralmente não é necessário, mas deve ser considerado para populações específicas de pacientes (vide item 5. Advertências e Precauções). Amostras devem ser coletadas durante os níveis plasmáticos máximos (3 a 4 horas após uma injeção SC). Os níveis plasmáticos de pico recomendados estão entre 0,5 e 1,0 UI anti-Xa/mL.

### **Prevenção de Coagulação no Sistema Extracorpóreo durante Hemodiálise e Hemofiltração**

Administrar Fragmin® por via IV, selecionando o regime apropriado a partir das doses descritas abaixo.

#### Pacientes com insuficiência renal crônica ou pacientes com risco de sangramento desconhecido

Estes pacientes geralmente requerem poucos ajustes de dose e, portanto, a monitorização frequente dos níveis de anti-Xa não é necessária para a maioria dos pacientes. As doses recomendadas geralmente produzem níveis plasmáticos de 0,5 a 1,0 UI anti-Xa/mL durante a diálise.

#### Hemodiálise e hemofiltração até um máximo de 4 horas

Ou injeção em *bolus* IV de 30 a 40 UI/kg do peso corporal total seguida por infusão IV de 10 a 15 UI/kg/hora, ou injeção única em *bolus* IV de 5000 UI.

#### Hemodiálise e hemofiltração por mais de 4 horas

Administrar injeção em *bolus* IV de 30 a 40 UI/kg do peso corporal total, seguida por infusão IV de 10 a 15 UI/kg/hora.

#### Pacientes com insuficiência renal aguda ou pacientes com alto risco de sangramento

Administrar injeção em *bolus* IV de 5 a 10 UI/kg de peso corporal total, seguida por infusão IV de 4 a 5 UI/kg/hora. Pacientes submetidos a hemodiálise aguda possuem intervalo terapêutico mais estreito que pacientes em hemodiálise crônica e, portanto, devem ser submetidos a monitorização abrangente dos níveis de anti-Xa. Os níveis plasmáticos recomendados estão entre 0,2 e 0,4 UI anti-Xa/mL.

### **Tromboprofilaxia Associada à Cirurgia**

Administrar Fragmin® por via SC. A monitorização do efeito anticoagulante geralmente não é necessária. Se realizada, as amostras devem ser coletadas durante os níveis plasmáticos máximos (de 3 a 4 horas após uma injeção SC). As doses recomendadas geralmente produzem níveis plasmáticos de pico entre 0,1 UI a 0,4 UI anti-Xa/mL.

#### Cirurgia geral com risco de complicações tromboembólicas



2500 UI SC até 2 horas antes da cirurgia e, nas manhãs após cirurgia, 2500 UI SC até a mobilização do paciente (em geral, 5 a 7 dias ou mais).

#### Cirurgia geral com fatores de risco adicionais para tromboembolismo (por exemplo, malignidade)

Administrar Fragmin® até a mobilização do paciente (em geral, 5 a 7 dias ou mais).

- *Início no dia anterior à cirurgia:* 5000 UI SC na noite anterior e nas noites posteriores à cirurgia.
- *Início no dia da cirurgia:* 2500 UI SC até 2 horas antes da cirurgia e 2500 UI SC após 8 a 12 horas, mas não antes de 4 horas após o fim da cirurgia. Nos dias seguintes, 5000 UI SC no período da manhã.

#### Cirurgia ortopédica (tais como cirurgia de colocação de prótese do quadril)

Administrar Fragmin® por até 5 semanas após a cirurgia, selecionando **um** dos regimes posológicos listados abaixo:

- *Início na noite anterior à cirurgia:* 5000 UI SC na noite anterior e nas noites posteriores à cirurgia.
- *Início no dia da cirurgia:* 2500 UI SC até 2 horas antes da cirurgia e 2500 UI SC após 8 a 12 horas, mas não antes de 4 horas após o fim da cirurgia. Nos dias seguintes, 5000 UI SC no período da manhã.
- *Início no pós-operatório:* 2500 UI SC de 4 a 8 horas após a cirurgia, mas não antes de 4 horas após o fim da cirurgia. Nos dias seguintes, 5000 UI SC por dia.

#### **Tromboprofilaxia em Pacientes com Mobilidade Restrita**

Administrar 5000 UI SC de Fragmin® uma vez ao dia, geralmente por 12 a 14 dias ou mais em pacientes com mobilidade restrita continuada. A monitorização do efeito anticoagulante geralmente não é necessária.

#### **Doença Arterial Coronariana Instável (Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem elevação ST)**

Administrar 120 UI/kg de peso corporal total SC de Fragmin® a cada 12 horas até uma dose máxima de 10.000 UI/12 horas. A menos que contraindicado especificamente, os pacientes também devem receber terapia concomitante com ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/dia). Continuar o tratamento até que o paciente esteja clinicamente estável (geralmente pelo menos 6 dias) ou mais, se considerado benéfico pelo médico. Depois disso, é recomendado tratamento prolongado com uma dose fixa de Fragmin® até que o procedimento de revascularização seja realizado (tais como intervenções percutâneas ou ponte de safena). O período de tratamento total não deve exceder 45 dias. A dose de Fragmin® é selecionada de acordo com o sexo e peso do paciente:

- Para mulheres com menos de 80 kg e homens com menos de 70 kg, administrar 5000 UI SC a cada 12 horas.
- Para mulheres com pelo menos 80 kg e homens com pelo menos 70 kg, administrar 7500 UI SC a cada 12 horas.

A monitorização do efeito anticoagulante geralmente não é necessária, mas deve ser considerada para populações específicas de pacientes (vide item 5. Advertências e Precauções). As amostras devem ser coletadas durante os níveis plasmáticos máximos (3 a 4 horas após uma injeção SC). Os níveis plasmáticos de pico recomendados estão entre 0,5 e 1,0 UI anti-Xa/mL.

#### **Tratamento Prolongado de Tromboembolismo Venoso (TEV) Sintomático para Reduzir a Recorrência de TEV em Pacientes com Câncer**

##### Mês 1

Administrar 200 UI/kg de peso corporal total SC de Fragmin® uma vez ao dia pelos primeiros 30 dias de tratamento. A dose diária total não deve exceder 18.000 UI por dia.

##### Meses 2-6



Fragmin® deve ser administrado na dose de aproximadamente 150 UI/kg SC uma vez ao dia, utilizando seringas de dose fixa e a Tabela 6 abaixo.

Tabela 6: Determinação da dose para os meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dose de Fragmin® (UI)
≤ 56	7500
57 to 68	10.000
69 to 82	12.500
83 to 98	15.000
≥ 99	18.000

#### Reduções de dose para trombocitopenia induzida por quimioterapia

##### *Trombocitopenia*

No caso de trombocitopenia induzida por quimioterapia com contagens de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>, Fragmin® deve ser interrompido até que a contagem de plaquetas seja restabelecida acima de 50.000/mm<sup>3</sup>.

Para contagens de plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm<sup>3</sup>, Fragmin® deve ser reduzido em 17% a 33% da dose inicial dependendo do peso do paciente (Tabela 7). Quando a contagem de plaquetas for restabelecida para ≥ 100.000/mm<sup>3</sup>, Fragmin® deve ser restabelecido na dose total.

Tabela 7: Redução da dose de Fragmin® para trombocitopenia de 50.000 – 100.000/mm<sup>3</sup>

Peso Corporal (kg)	Dose Planejada de Fragmin® (UI)	Dose Reduzida de Fragmin® (UI)	Redução Média da Dose (%)
≤ 56	7500	5000	33
57 to 68	10.000	7500	25
69 to 82	12.500	10.000	20
83 to 98	15.000	12.500	17
≥ 99	18.000	15.000	17

##### *Insuficiência renal*

No caso de insuficiência renal significante, definida como um nível de creatinina > 3 x o valor superior da normalidade (UNL), a dose de Fragmin® deve ser ajustada para manter um nível terapêutico de anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5 – 1,5 UI/mL) medido 4 – 6 horas após a injeção de Fragmin®. Se o nível de anti-Xa está abaixo ou acima do intervalo terapêutico, a dose de Fragmin® deve ser aumentada ou reduzida, respectivamente, e a medição de anti-Xa deve ser repetida após 3 – 4 novas doses. Este ajuste de dose deve ser repetido até que o nível terapêutico de anti-Xa seja alcançado.

#### **Uso em Idosos**

Aos pacientes idosos aplicam-se todas as recomendações acima descritas.

#### **Uso em Crianças**

A segurança e eficácia da dalteparina sódica em crianças não foram estabelecidas. Os dados disponíveis atualmente estão descritos no item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas e Propriedades Farmacocinéticas, mas não é possível fazer recomendações sobre a posologia.

#### Monitoração dos níveis de anti-Xa em crianças

A medição dos níveis de pico de anti-Xa 4 horas após administração da dose deve ser considerada em populações específicas que recebem dalteparina sódica, tais como crianças. No uso terapêutico com doses administradas uma vez ao dia, os níveis de pico de anti-Xa medidos 4 horas após a administração da medicação devem, geralmente, ser mantidos entre 0,5 e 1,0 UI/ml. No caso de função renal baixa ou fisiologicamente alterada, tal como em neonatos, é necessária monitoração cuidadosa dos níveis de anti-Xa. No tratamento profilático, os níveis de anti-Xa devem, geralmente, ser mantidos entre 0,2 e 0,4 UI/ml.



Como ocorre com todos os agentes antitrombóticos, há risco de hemorragia sistêmica com a administração da dalteparina sódica. É preciso ter cuidado com o uso de doses elevadas de dalteparina sódica no tratamento de pacientes recém-operados. Depois de iniciado o tratamento, os pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a complicações hemorrágicas. Isso pode ser feito durante o exame físico periódico dos pacientes, observação cuidadosa do dreno cirúrgico e medições periódicas dos níveis de hemoglobina e anti-Xa.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Aproximadamente 3% dos pacientes recebendo tratamento profilático relataram efeitos colaterais.

As reações adversas relatadas, que podem estar associadas à dalteparina sódica, estão listadas na tabela abaixo por classe de sistemas de órgãos e grupo de frequência: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ), muito rara ( $< 1/10,000$ ).

<i>Classe de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequência</i>	<i>Reações adversas</i>
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	Comum	Trombocitopenia leve (tipo I) normalmente reversível durante tratamento
	Desconhecida*	Trombocitopenia imunologicamente mediada induzida por heparina (tipo II com ou sem complicações trombóticas associadas)
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade
	Desconhecida*	Reações anafiláticas
Distúrbios do sistema nervoso	Desconhecida*	Foram relatados sangramentos intracranianos, alguns fatais
Distúrbios vasculares	Comum	Hemorragia
Distúrbios gastrointestinais	Desconhecida*	Foram relatados sangramentos retroperitoneais, alguns fatais
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Elevação transitória de transaminases
Lesões da pele e do tecido subcutâneo	Raro	Necrose de pele, alopecia temporária
	Desconhecida*	Rash
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Hematoma subcutâneo no local da injeção, dor no local da injeção
Lesão, envenenamento e complicações de procedimento	Desconhecido*	Hematoma espinhal ou epidural (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções)

\*(impossível estabelecer a partir dos dados disponíveis)

### População pediátrica

É esperado que a frequência, o tipo e a gravidade das reações alérgicas em crianças sejam os mesmos que em adultos. A segurança da administração prolongada da dalteparina ainda não foi estabelecida.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova via de administração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Uma dose excessiva de Fragmin® pode causar complicações hemorrágicas. O efeito anticoagulante induzido por Fragmin® pode ser inibido pela protamina. No entanto, a protamina tem um efeito inibidor na hemostasia



primária e deve ser usada apenas em uma emergência. A dose de 1 mg de protamina neutraliza parcialmente o efeito de 100 UI (anti-Xa) de dalteparina (embora o prolongamento induzido do tempo de coagulação seja neutralizado completamente, a atividade anti-Xa da dalteparina permanece em, aproximadamente, 25 a 50%). Uma segunda infusão de 0,5 mg de protamina para cada 100 unidades de anti-Xa de dalteparina pode ser administrada se o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), medido 2-4 horas após a primeira infusão, permanecer prolongado. Mesmo com estas doses adicionais de protamina, o TTPA pode permanecer mais prolongado em comparação à administração de heparina convencional.

Em todos os casos, a atividade do anti-Fator Xa nunca é completamente neutralizada (o máximo é de 60 a 75%).

Cuidados devem ser tomados para se evitar a superdosagem com a protamina, que causa hipotensão grave e reações anafiláticas.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0234

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Fabricado e Embalado (embalagem primária) por:**

Vetter Pharma-Fertigung, GmbH & Co. KG  
Ravensburg – Alemanha

**Embalado (embalagem secundária) por:**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Puurs – Bélgica

**Registrado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.  
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555  
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

**Importado por:**

Laboratórios Pfizer Ltda.  
Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5,  
CEP 06696-000 - Itapevi – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0036-99



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

FRGSOI 11

