



Documento Local de Producto ¹

Título del documento de producto: Dalteparina sódica
 Fecha de la última revisión: 1 de marzo de 2010
 Fecha de la última revisión de farmacovigilancia: 24 de octubre de 2008
 Fecha Efectiva: 22 de enero de 2013
 Versión CDS: 7.0

1. NOMBRE(S) DE MARCA DEL MEDICAMENTO

FRAGMIN[®].

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Dalteparina sódica

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Inyección

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar. ¹⁻²¹
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extra-corporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. ²²⁻³²
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía. ³³⁻⁵⁵
4. Trombopprofilaxis en pacientes con movilidad restringida por condiciones médicas agudas. ⁵⁶
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q). ⁵⁷⁻⁶¹

¹ Cambio 1_CR Act 21_2013, (3.14.43)

6. Tratamiento extendido del tromboembolismo venoso [TEV] sintomático (trombosis venosa profunda proximal y/o embolismo pulmonar), para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer.^{93, 94}

¹ Cambio 1_CR Act 21_2013, (3.14.43)

4.2 Posología y Método de Administración

Ver la sección 4.4 Advertencias especiales y Precauciones de Uso

General – NO ADMINISTRAR DALTEPARINA POR VÍA INTRAMUSCULAR.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.^{91, 92}

1.) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar¹⁻²¹

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.¹⁴⁻²¹

- **Administración una vez al día** - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.^{1-4, 6, 14, 16-21}
- **Administración dos veces al día** – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas (ver la **sección 4.4 Advertencias especiales y Precauciones de Uso**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.^{1, 5-13, 15}

2.) Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración²²⁻³²

LLD_Col_CDSv7.0_22Enero2013_Aprobado por Resolución2014030082, 2014030081, 2014030080, 2014025988_3Oct2014

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- **Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia.**^{22-29, 32}

Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa. no es necesaria para la mayoría de los pacientes.⁹⁰ Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.

- **Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas** –Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- **Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas** - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia**^{28, 30, 31} Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa.⁹⁰ Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI. de anti-Xa/mL.

3.) **Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía**³³⁻⁵⁵

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

- **Cirugía general** – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas**³³⁻³⁹ 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).

- **Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad)** –^{40,41,55} Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - **Inicio el día anterior a la cirugía** – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - **Inicio el día de la cirugía** – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- **Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera)** –⁴²⁻⁵⁴ Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - **Inicio preoperatorio:** 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - **Inicio preoperatorio: El día de la cirugía** – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - **Inicio postoperatorio** – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

4.) **Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida**⁵⁶

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

5.) **Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)**⁵⁷⁻⁶¹

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir^{95,96} tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se

efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- 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 en poblaciones específicas de pacientes. (Ver la **sección 4.4 Advertencias especiales y Precauciones de Uso**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

6.) Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer^{93, 94}

- **Mes 1**

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (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 2-6**

La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

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

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

Disminuciones de la dosis en 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 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 2**). Cuando el recuento plaquetario se recupere a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia $50.000-100.000/\text{mm}^3$

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤ 56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥ 99	18,000	15,000	17

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

Población pediátrica¹¹⁷

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

4.3 Contraindicaciones

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente,
- Sangrado activo, clínicamente significativo (p.e. ulceración o sangrado

gastrointestinal o hemorragia cerebral),

- Trastornos severos de coagulación,
- Endocarditis séptica aguda o subaguda,¹¹⁹
- 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, heparinas o productos derivados del cerdo.
- Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar un tratamiento concomitante con dosis altas de dalteparina (como las necesarias para tratar una trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y enfermedad arterial coronaria inestable) en pacientes que estén recibiendo anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal (Ver la **sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

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

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuroaxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o programados para anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como 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 daño neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral) (ver la **sección 4.3 Contraindicaciones**).^{62, 63, 64, 65}

La inserción o extracción del catéter epidural o espinal debe postergarse hasta 10-12 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 IU/kg - 120 IU/kg cada 12 horas o 200 IU/kg una vez al día), el intervalo debe ser 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 disfunciones intestinales o vesicales.¹¹⁹

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo potencial de hemorragia, como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética. Las dosis altas de dalteparina, t como las necesarias para tratar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, enfermedad arterial coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.⁶⁶

Trombocitopenia

Se recomienda hacer recuento de plaquetas antes de la iniciación del tratamiento con dalteparina y hacer seguimiento regular durante el tratamiento.¹¹⁰ Es necesaria precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ μ L o mm^3), durante el tratamiento con dalteparina.⁶⁷ En cualquier caso, se recomienda una prueba *in vitro* de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparina o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba *in vitro* es positiva o inconcluyente, o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir la dalteparina (Ver la **sección 4.3 Contraindicaciones**).

Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina en general no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas como la pediátrica; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o con obesidad mórbida, embarazadas, o en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis. Se considera que el método de

escogencia para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se deben usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPT-A) o el Tiempo de Trombina, ya que esas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina.^{66,68} Un aumento en la dosis de dalteparina, con la intención de prolongar el TPT-A, podría resultar en sangrado (Ver la **sección 4.9 Sobredosis**).

Hiperkalemia

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 aquejados de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, elevación del potasio plasmático o que tomen medicamentos ahorradores de potasio.^{111,112} 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, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades fisicoquímicas, biológicas y clínicas, lo cual resulta en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación, y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de esos medicamentos es único y tienen sus propias instrucciones de uso.⁹⁷⁻¹⁰²

Osteoporosis

El tratamiento a largo plazo con heparina ha sido asociado con riesgo de osteoporosis. Si bien no se ha observado con dalteparina, no se puede descartar el riesgo de osteoporosis.¹¹³

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes Adultos Mayores

Los adultos mayores (sobre todo los mayores de ochenta años) pueden estar en alto riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas dentro de los intervalos terapéuticos de dosificación. Se recomienda ejercer una vigilancia clínica estrecha.¹¹⁴

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos¹¹⁵, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina^{66, 84} (ver la **sección 4.2 Posología y Método de Administración – Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico 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 dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.¹¹⁶

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

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

Una amplia cantidad de datos de mujeres embarazadas (más de 1000 resultados presentados de pacientes) indican la ausencia de malformaciones o toxicidad neonatal o fetal. La dalteparina sódica puede emplearse durante el embarazo en caso de necesidad clínica.¹¹⁹

Se han publicado más de 2000 casos (estudios, series de casos e informes de casos) en relación con la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación con la heparina no fraccionada, 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 para la estratificación del riesgo en el embarazo (riesgo bajo, alto y muy alto de tromboembolismo venoso) con dosis diarias de dalteparina de entre 50 – 150 IU/kg por peso corporal (en casos aislados, hasta un máximo de 200 IU/kg por peso corporal). Sin embargo, solo hay disponible un número limitado de estudios controlados aleatorizados sobre el uso de HBPM durante el embarazo.¹¹⁹

En experimentos con animales no se evidenció ninguna propiedad teratogénica o fetotóxica de dalteparina (ver **sección 5.3, Datos preclínicos de seguridad**).¹¹⁹

Se recomienda tener precaución al tratar pacientes con mayor riesgo de hemorragias, p. ej. mujeres bajo cuidado perinatal (ver **sección 4.4, Advertencias especiales y precauciones de uso**).¹¹⁹

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.¹¹⁹

Lactancia – La información sobre la excreción de la dalteparina en la leche humana es limitada. Un estudio en 15 mujeres amamantando que recibían dosis profilácticas de dalteparina, detectó pequeñas cantidades de actividad anti-Xa en la leche materna, equivalentes a una proporción leche/plasma <0,025-0,224. Como la absorción oral de heparinas de bajo peso molecular es extremadamente baja, no se conocen las implicaciones clínicas, si las hay, de esta pequeña cantidad de actividad anticoagulante sobre el infante lactante.¹⁰⁴

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.¹¹⁹

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

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

4.8 Efectos Indeseables

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

Las reacciones adversas comunicadas, posiblemente relacionadas con la dalteparina sódica, se indican en la siguiente tabla según su clasificación por órganos y sistemas y el grupo de frecuencias: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *infrecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10.000$).¹¹⁹

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i> ^{62, 63, 64, 65, 67, 83, 119}
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

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i> ^{62, 63, 64, 65, 67, 83, 119}
		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 ¹⁰⁶
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia ¹⁰⁹
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales ¹⁰⁵
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria ¹⁰³
	Desconocida*	Exantema ^{107, 108}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural (ver sección 4.3, Contraindicaciones y sección 4.4, Advertencias especiales y precauciones de uso)

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

4.9 Sobredosis

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 a 50% de la actividad anti-Xa de la dalteparina permanece).^{85, 86, 87}

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

LLD_Col_CDSv7.0_22Enero2013_Aprobado por Resolución2014030082, 2014030081, 2014030080, 2014025988_3Oct2014

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

En un amplio estudio multicéntrico internacional, aleatorizado y controlado conocido como PROTECT (Ensayo sobre la profilaxis para casos de tromboembolismo en cuidados intensivos), el efecto tromboprolifáctico de dalteparina 5.000 IU administrada una vez al día se comparó con heparina no fraccionada (UFH), 5.000 IU 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 trombosis venosa profunda (TVP) proximal de la pierna, identificada por ecografía de compresión periódica. El 90% de los pacientes precisaron ventilación mecánica. El tratamiento con el fármaco del estudio se permitió durante el período de internamiento en la UCI, por un máximo de 90 días. La duración media del uso del fármaco del estudio en ambos grupos fue de 7 días (con un intervalo intercuartil de 4 a 12). La asignación de los episodios trombóticos y hemorrágicos se hizo a ciegas.¹¹⁸

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 a 1,23; P=0,57).¹¹⁸

Se constató una considerable reducción del 49% en el riesgo, en el criterio de valoración secundario de la embolia pulmonar del grupo de dalteparina (diferencia absoluta 1,0%; 95% de IC 0,30 a 0,88; P=0,01).¹¹⁸

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 a 1,05; P = 0,21).¹¹⁸

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción – La biodisponibilidad absoluta en voluntarios sanos, medida por la actividad anti-Factor Xa, fue $87 \pm 6\%$. El aumento de la dosis de 2.500 a 10.000 UI, resultó en un aumento global en el ABC (Area Bajo la Curva) del anti-Factor Xa, que fue proporcionalmente mayor en aproximadamente un tercio.

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

Metabolismo – Después de dosis intravenosas de 40 y 60 UI/kg, las vidas medias terminales promedios fueron $2,1 \pm 0,3$ y $2,3 \pm 0,4$ horas, respectivamente. Después de la dosificación s.c., se observaron vidas medias terminales aparentes más prolongadas (3 a 5 horas), posiblemente debido a absorción retardada.

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

Poblaciones Especiales

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

5.3 Información de Seguridad preclínica

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

LLD_Col_CDSv7.0_22Enero2013_Aprobado por Resolución2014030082, 2014030081, 2014030080,
2014025988_3Oct2014

PFIZER CONFIDENCIAL