FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FRAGMIN 2.500 UI/0,2 ml, solución inyectable en jeringas precargadas.
FRAGMIN 5.000 UI/0,2 ml, solución inyectable en jeringas precargadas.
FRAGMIN 7.500 UI/0,3 ml, solución inyectable en jeringas precargadas.
FRAGMIN 10.000 UI/0,4 ml, solución inyectable en jeringas precargadas.
FRAGMIN 12.500 UI/0,5 ml, solución inyectable en jeringas precargadas.
FRAGMIN 15.000 UI/0,6 ml, solución inyectable en jeringas precargadas.
FRAGMIN 18.000 UI/0,72 ml, solución inyectable en jeringas precargadas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Presentación	**Principio activo/ml de solución**	**Contenido total**
Fragmin 2.500 UI/0,2 ml jeringas precargadas	Dalteparina sódica (D.C.I.) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
Fragmin 5.000 UI/0,2 ml jeringas precargadas	Dalteparina sódica (D.C.I.) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
Fragmin 7.500 UI/0,3 ml jeringas precargadas	Dalteparina sódica (D.C.I.) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
Fragmin 10.000 UI/0,4 ml jeringas precargadas	Dalteparina sódica (D.C.I.) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
Fragmin 12.500 UI/0,5 ml jeringas precargadas	Dalteparina sódica (D.C.I.) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*
Fragmin 15.000 UI/0,6 ml jeringas precargadas	Dalteparina sódica (D.C.I.) 25.000 UI (anti-Xa)	15.000 UI (anti-Xa)*
Fragmin 18.000 UI/0,72ml jeringas precargadas	Dalteparina sódica (D.C.I.) 25.000 UI (anti-Xa)	18.000 UI (anti-Xa)*

* Una unidad internacional (anti factor Xa) de dalteparina sódica, corresponde a la actividad de una unidad del primer estándar internacional OMS para heparina de bajo peso molecular respecto a la inhibición del Factor Xa de la coagulación, utilizando el sustrato cromogénico Kabi Pharmacia Diagnostica, Suecia (método amidolítico).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Excipiente(s) con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

- Solución inyectable en jeringas precargadas:
Fragmin 2.500 UI/0,2 ml, 5.000 UI/0,2 ml, 7.500 UI/0,3 ml, 10.000 UI/0,4 ml, 12.500 UI/0,5 ml, 15.000 UI/0,6 ml ó 18.000 UI/0,72 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar *(Fragmin 5.000 UI/0,2 ml, Fragmin 7.500 UI/0,3 ml, Fragmin 10.000 UI/0,4 ml, Fragmin 12.500 UI/0,5 ml, Fragmin 15.000 UI/0,6 ml y Fragmin 18.000 UI/0,72 ml en jeringas precargadas).*

- Prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y hemofiltración en los enfermos con insuficiencia renal crónica *(Fragmin 5.000 UI/0,2 ml en jeringas precargadas).*

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía *(Fragmin 2.500 UI/0,2 ml y Fragmin 5.000 UI/0,2 ml en jeringas precargadas).*

- Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q *(Fragmin 7.500 UI/0,3 ml en jeringas precargadas).*

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado *(Fragmin 2.500 UI/0,2 ml y Fragmin 5.000 UI/0,2 ml en jeringas precargadas).*

- Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

ADVERTENCIA:

Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de estas especialidades farmacéuticas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

1) <u>Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar:</u>

Fragmin se puede administrar por vía <u>subcutánea</u> en una sola dosis al día o en dos dosis diarias. Por regla general, debe iniciarse al mismo tiempo tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

En general, no es necesaria la monitorización de la actividad anticoagulante.

Si se considera necesario, la actividad de Fragmin puede monitorizarse mediante la determinación de anti-Xa por un método funcional. Los niveles máximos en plasma se obtienen a las 3-4 horas después de la inyección subcutánea.

El tratamiento con Fragmin debe iniciarse lo antes posible y continuarse durante al menos 5 días o hasta que los niveles del complejo protrombínico (factores II, VII, IX, X) hayan descendido hasta el rango terapéutico.

- Administración de una dosis diaria:

La dosis es de 200 UI/kg/día por vía subcutánea.
Esta dosis/día no debe exceder de las 18.000 UI.

- Administración de dos dosis diarias:

La dosis es de 100 UI/kg/12 horas por vía subcutánea.
Esta pauta es recomendable en pacientes que requieran >18.000 UI o que tengan factores de riesgo de sangrado, o en los que sea necesario monitorizar la actividad anti-Xa.

Los niveles de anti-Xa recomendados obtenidos a las 3-4 horas postadministración deben estar entre 0,5-1,0 UI/ml.

2) <u>Prevención de los coágulos durante la hemodiálisis y hemofiltración:</u>

<u>Dalteparina se debe administrar en el lado arterial del dializador o por vía intravenosa.</u>

Pacientes con insuficiencia renal crónica y sin riesgo conocido de hemorragia

- Hemodiálisis y hemofiltración durante un máximo de 4 horas:
Se puede administrar una inyección en bolo intravenoso, ya sea por vía intravenosa o en el lado arterial del sistema extracorpóreo, al iniciar el procedimiento. La dosis inicial recomendada es de 5.000 UI; o, en su defecto, se puede utilizar una dosis inicial inferior cuando esté clínicamente indicado. La dosis inicial de 5.000 UI para la pauta posológica de una inyección en bolo única se puede ajustar en cada sesión, en función del resultado de la diálisis previa. La dosis se puede aumentar o reducir a intervalos de 500 o 1.000 UI hasta obtener un resultado satisfactorio (ver sección 5.1 “Propiedades farmacodinámicas”).
De forma alternativa, se puede administrar una inyección en bolo intravenoso de 30 a 40 UI/kg de peso corporal, seguido de una perfusión intravenosa de 10 a 15 UI/kg/h.

- Hemodiálisis y hemofiltración durante más de 4 horas:
Se administra una inyección en bolo intravenoso de 30-40 UI/kg de peso corporal seguido de la perfusión intravenosa de 10-15 UI/kg de peso corporal y hora.

Pacientes con insuficiencia renal aguda o con riesgo alto de hemorragia:

Inyección en bolo intravenoso de 5 a 10 UI/kg de peso corporal, seguido de una perfusión intravenosa de 4 a 5 UI/kg/h. Estos pacientes pueden ser más inestables y pueden requerir un control de los niveles de anti-Xa. El nivel de anti-Xa en plasma debe estar en el rango de 0,2-0,4 UI/ml.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

3) <u>Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía:</u>

Cirugía general (riesgo moderado de trombosis):

El día de la intervención, administración de 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea, 2 a 4 horas antes de la misma. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea, una vez al día.

Cirugía oncológica y ortopédica (riesgo elevado de trombosis):

El día de la intervención, administración de 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea, 2 a 4 horas antes de la intervención. Doce horas después de la operación, administrar nuevamente 2.500 UI (anti-Xa) por vía subcutánea.

Los días siguientes, administrar 5.000 UI (anti-Xa) por vía subcutánea una vez al día o dos dosis de 2.500 UI al día.

En ambos casos, el tratamiento debe seguirse durante el periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente.

4) <u>Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:</u>

En pacientes de riesgo moderado, la posología será de 2.500 UI por vía subcutánea administradas una vez al día, y en pacientes de riesgo elevado, la posología será de 5.000 UI/día.

La profilaxis debe mantenerse mientras persista la situación de riesgo tromboembólico venoso o hasta la deambulación del paciente, siempre según criterio médico.

5) <u>Enfermedad coronaria inestable, es decir, angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q:</u>

La dosis es de 120 UI/kg de peso corporal, administrada dos veces al día en inyección subcutánea, con una dosis máxima de 10.000 UI/12 horas.

La duración del tratamiento recomendado es de 6 a 8 días.

Se recomienda el tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

6) <u>Prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes oncológicos con trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar:</u>

<u>Mes 1º:</u>
Administrar subcutáneamente (SC) 200 UI/kg de peso corporal de dalteparina una vez al día durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis total diaria no debe superar las 18.000 UI.

<u>Meses 2-6:</u>
Debe administrarse subcutáneamente una dosis de aproximadamente 150 UI/kg de dalteparina, una vez al día según la tabla siguiente:

Peso corporal (Kg)	**Dosis de Dalteparina (UI)**
≤56	7.500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

83 a 98	15.000
≥99	18.000

Reducción de la dosis debido a trombocitopenia inducida por quimioterapia:
Trombocitopenia: En el caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia con recuentos plaquetarios <50.000/mm^3, debe interrumpirse el tratamiento con dalteparina hasta que se recupere el recuento plaquetario por encima de 50.000/mm^3.

Con recuentos plaquetarios entre 50.000 y 100.000/mm^3, debe reducirse la dosis de dalteparina de un 17 a un 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 1). Una vez se recupere el recuento plaquetario a ≥100.000/mm^3, debe reiniciarse el tratamiento con la dosis completa.

Tabla 1. Reducción de la Dosis de Dalteparina con Trombocitopenia de 50.000-100.000/mm^3

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Reducida (UI)	Reducción Media de la Dosis (%)
≤56	7.500	5.000	33
57 to 68	10.000	7.500	25
69 to 82	12.500	10.000	20
83 to 98	15.000	12.500	17
≥99	18.000	15.000	17

Abreviaturas: UI = Unidad Internacional

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina de >3 x LSN, debe ajustarse la dosis de dalteparina para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5-1,5 UI/mL) medido a las 4-6 horas tras la inyección de dalteparina. Si el nivel anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, debe aumentarse o reducirse la dosis de dalteparina, respectivamente, utilizando jeringas con otra dosis y debe repetirse la determinación anti-Xa tras administrar 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de dosis debe repetirse hasta que se obtenga el nivel anti-Xa terapéutico.

La duración de la profilaxis que ha demostrado ser eficaz en la prevención secundaria de la ETV en pacientes oncológicos es de 6 meses.

***Población pediátrica*:**

Tratamiento sintomático del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes pediátricos de 1 mes de edad y mayores
Se recomienda una concentración de 2.500 UI/ml para garantizar la precisión de la dosificación para la cohorte de edad más joven. Si se requiere dilución, esta debe realizarla un profesional sanitario (ver sección 6.6). Para niños menores de 3 años, se debe utilizar una forma farmacéutica sin alcohol bencílico.

El uso de Fragmin solución inyectable en jeringas precargadas puede conducir a errores de dosificación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica para la profilaxis del TEV en niños. Los datos actualmente disponibles sobre la profilaxis del TEV están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración

Dalteparina se administra por inyección subcutánea para todas las indicaciones, salvo para la prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis y hemofiltración, que se administra por vía intravenosa o en el lado arterial del dializador.

Técnica de la inyección subcutánea:
La inyección debe ser realizada en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral y posterolateral, alternativamente en el lado derecho e izquierdo. La aguja debe ser introducida de forma completa, perpendicularmente y no tangencialmente en el espesor de un pliegue cutáneo formado entre el pulgar y el índice, y que debe ser mantenido durante toda la inyección.

Las instrucciones completas para la administración de Fragmin se proporcionan en la sección 3 del prospecto.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Fragmin está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a otras heparinas de bajo peso molecular, otras heparinas, o a productos derivados del cerdo.
- Historia confirmada o sospechosa de trombocitopenia de origen inmunológico inducida por heparinas.
- Sangrados activos clínicamente significativos (tales como ulceración o sangrado gastrointestinal, o hemorragia cerebral).
- Alteraciones graves de la coagulación.
- Endocarditis séptica aguda o subaguda.
- Reciente traumatismo o cirugía del sistema nervioso central, ojos y oídos.

Está contraindicada la administración de dosis altas de dalteparina (usadas, por ejemplo, para tratar trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o enfermedad coronaria inestable) en pacientes que deban recibir anestesia epidural o que se sometan a procesos que requieran punción espinal (ver sección 4.4), debido a un mayor riesgo de sangrado (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematomas, debe evitarse la inyección intramuscular de otros fármacos cuando la dosis de dalteparina supere las 5.000 UI en 24 horas.

Riesgo de hemorragia
En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia como aquellos con trombocitopenia, defectos plaquetarios, insuficiencia renal o hepática grave, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, dalteparina debe utilizarse con precaución. Asimismo, altas dosis de dalteparina deben administrarse con cautela en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a un proceso quirúrgico.

Si ocurre un infarto de miocardio transmural en un paciente con enfermedad coronaria inestable, es decir, con angina inestable o con infarto de miocardio sin onda Q, en el que esté indicado el tratamiento trombolítico, no es necesario suspender el tratamiento con Fragmin aunque éste puede incrementar el riesgo de hemorragia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios o dextrano, puede potenciar el efecto anticoagulante de dalteparina y no se recomienda. Se debe tener precaución en determinadas circunstancias al cambiar el tratamiento anticoagulante (ver sección 4.5).

Monitorización de los niveles Anti-Xa
Normalmente no es necesario, pero en ciertos casos como en niños, pacientes con insuficiencia renal, o pacientes extremadamente delgados o con obesidad mórbida, embarazadas o que estén en riesgo de sufrir hemorragia o repetir la trombosis, debe considerarse la monitorización el efecto anticoagulante de dalteparina. Las pruebas de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico se consideran los métodos de elección para determinar los niveles anti-Xa. Se recomienda no utilizar el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o el tiempo de protrombina (TP) como método para medir los niveles de anti-Xa, ya que son pruebas relativamente insensibles a la actividad de dalteparina. El aumento de la dosis de dalteparina con objeto de prolongar TTPA, puede provocar una sobredosificación y hemorragia (ver sección 4.9).

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda presentan un margen terapéutico más estrecho y precisarán una monitorización más completa de los niveles anti-Xa.

Hiperpotasemia
La heparina y las heparinas de bajo peso molecular pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona dando lugar a hiperpotasemia, en especial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, niveles de potasio en plasma elevados o que reciben tratamiento con fármacos ahorradores de potasio.

El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar normalmente a medida que se prolonga el tratamiento, pero normalmente es reversible al interrumpirlo. Deben vigilarse los niveles plasmáticos de potasio en aquellos pacientes con riesgo de sufrir hiperpotasemia, antes de iniciar el tratamiento con heparinas y después controlarlo regularmente especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.

Anestesia epidural o espinal
En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción raquídea, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones traumáticas o repetidas.

A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo transcurrir al menos de 10 a 12 horas para las heparinas de bajo peso molecular. Una vez insertado o retirado el catéter, deberán transcurrir al menos cuatro horas hasta la administración de una nueva dosis de heparina. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. En aquellos pacientes que reciben dosis terapéuticas de dalteparina más altas (por ejemplo, de 100 UI/kg a 120 UI/kg cada 12 horas o 200 UI/kg una vez al día), el intervalo debe ser como mínimo de 24 horas.

Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural, debe extremarse la vigilancia del paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

Enfermedad cardiaca
No se han realizado estudios adecuados para determinar la seguridad y el uso efectivo de Fragmin en la prevención de la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvular cardiaca. Las dosis profilácticas de Fragmin no son suficientes para prevenir la trombosis valvular en pacientes con prótesis valvular cardiaca. No se puede recomendar el uso de Fragmin para este propósito.

En tratamientos prolongados de enfermedad arterial coronaria inestable como, por ejemplo, antes de una revascularización, se debe considerar la reducción de la dosis cuando existe una insuficiencia renal (S-creatinina >150 μmol/l).

Trombocitopenia
Antes de iniciar el tratamiento con dalteparina y de forma regular durante el mismo, se recomienda realizar recuentos de plaquetas. Es necesaria una precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/µl o mm3) durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda un estudio in vitro de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparinas o heparinas de bajo peso molecular. Debe interrumpirse el tratamiento con heparina si el resultado de este estudio in vitro es positivo o no concluyente, o no se realiza el estudio.

Intercambiabilidad con otros anticoagulantes:
No se puede intercambiar dalteparina (unidad por unidad) con heparinas no fraccionadas, otras heparinas de bajo peso molecular, o polisacáridos sintéticos. Cada uno de estos medicamentos difieren en sus materias primas, proceso de fabricación, propiedades fisico-químicas, biológicas y clínicas, que conducen a diferencias en la identidad bioquímica, dosis, y posiblemente en la eficacia clínica y seguridad. Cada uno de estos medicamentos es único y tiene sus propias instrucciones de uso.

Población pediátrica
Deben monitorizarse los niveles de anti-Xa durante el inicio del tratamiento y después de cualquier ajuste de dosis.

No se dispone de datos en niños con trombosis de venas y senos cerebrales que presenten una infección del SNC. Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo de hemorragia antes y durante el tratamiento con dalteparina.

Pacientes de edad avanzada
Dentro del intervalo de dosis terapéuticas, los pacientes de edad avanzada (especialmente a partir de los 80 años) pueden tener mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

Reacciones alérgicas
El capuchón de la aguja de las jeringas precargadas de Fragmin puede contener látex (goma natural) que puede causar reacciones alérgicas graves en personas con hipersensibilidad al látex (goma natural).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fragmin contiene sodio
Fragmin 2.500 UI/0,2 ml, Fragmin 5.000 UI/0,2 ml, Fragmin 7.500 UI/0,3 ml, Fragmin 10.000 UI/0,4 ml, Fragmin 12.500 UI/0,5 ml, Fragmin 15.000 UI/0,6 ml y Fragmin 18.000 UI/0,72 ml contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento puede ser preparado para su administración con soluciones que contienen sodio (ver sección 4.2 y sección 6.6) y esto se debe tener en cuenta en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que aumentan los efectos de dalteparina

La administración concomitante de medicamentos que actúan sobre la hemostasia, como fármacos trombolíticos, otros anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, ácido acetilsalicílico (AAS), AINEs, antagonistas de la vitamina K y Dextrano, puede potenciar el efecto anticoagulante de Fragmin (ver sección 4.4).

Sin embargo, a menos que exista una contraindicación concreta, los pacientes con enfermedad coronaria inestable, es decir, con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, deben recibir ácido acetilsalicílico en dosis bajas por vía oral.

Dado que las dosis analgésicas/antiinflamatorias de los AINEs y AAS reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y en consecuencia el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, debe tenerse especial precaución cuando se administre dalteparina junto con AINEs o dosis elevadas de AAS en pacientes con insuficiencia renal.

Medicamentos que antagonizan los efectos de dalteparina
El uso concomitante de dalteparina con andexanet alfa puede reducir la eficacia de dalteparina. El andexanet alfa, un factor Xa de coagulación humano modificado recombinante utilizado para revertir la anticoagulación con apixabán o rivaroxabán, ha demostrado que se une a la antitrombina III (ATIII) ligada a heparina, lo que puede disminuir el efecto anticoagulante de dalteparina.

Otras interacciones
Como la heparina ha demostrado que interacciona con la nitroglicerina intravenosa, dosis elevadas de penicilina, sulfinpirazona, probenecid y ácido etacrínico, citostáticos, quinidina, antihistamínicos, digitálicos, tetraciclinas, tabaco y ácido ascórbico, no pueden descartarse estas interacciones para dalteparina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La dalteparina no atraviesa la placenta. Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Se puede utilizar Fragmin durante el embarazo si es necesario desde el punto de vista clínico.

Se han publicado más de 2.000 casos (estudios, series de casos e informes de casos) sobre la administración de dalteparina durante el embarazo. En comparación con la heparina no fraccionada, se notificó una diátesis hemorrágica menor y una reducción del riesgo de fractura osteoporótica. En el estudio prospectivo más amplio que se ha realizado, "Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity" (EThIG), participaron 810 mujeres embarazadas y se investigó un esquema específico del embarazo para la estratificación del riesgo (riesgo bajo, alto y muy alto de tromboembolismo venoso) con dosis diarias de dalteparina, de entre 50 y 150 UI/kg de peso corporal (en casos específicos de hasta 200 UI/kg de peso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

corporal). No obstante, solo existe un número limitado de estudios controlados aleatorios sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular durante el embarazo.

Los experimentos realizados con animales no han demostrado ninguna propiedad teratogénica o fetotóxica de la dalteparina (ver sección 5.3).

La anestesia epidural durante el parto está totalmente contraindicada en mujeres que reciben dosis elevadas de anticoagulantes (ver sección 4.3). Se recomienda precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia, como las mujeres perinatales (ver sección 4.4). En mujeres embarazadas, durante el primer trimestre de embarazo, se determinaron semividas de la actividad anti-Xa de dalteparina de 4 a 5 horas.

Se han notificado fracasos terapéuticos en mujeres embarazadas con prótesis valvular cardiaca y en tratamiento con dosis anticoagulantes completas de heparina de bajo peso molecular. No se ha estudiado de manera adecuada el uso de Fragmin en mujeres embarazadas con prótesis valvular cardiaca.

Lactancia

Dalteparina pasa en pequeñas cantidades a la leche materna. Los estudios han revelado niveles anti-Xa del 2 al 8% de los niveles plasmáticos en leche materna (15 mujeres, del tercer al quinto día de lactancia, 2-3 horas tras la administración subcutánea). Parece poco probable un efecto anticoagulante en el niño.

No se puede descartar un posible riesgo para el lactante. A la hora de decidir si continuar o interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Fragmin se deberá tener en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Fragmin para la madre.

Fertilidad

Los datos clínicos actuales no demuestran que la dalteparina sódica afecte a la fertilidad. No se ha detectado ningún efecto de la dalteparina sódica en la fertilidad, el coito o el desarrollo perinatal y posnatal en los ensayos realizados con animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fragmin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Aproximadamente un 3% de los pacientes que han sido tratados de forma profiláctica han notificado efectos adversos.

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas que pueden estar asociadas con dalteparina agrupadas por grupos de órganos y frecuencias: frecuente (≥1/100, < 1/10), poco frecuente (≥1/1.000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000) y frecuencia no conocida (reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización).

Clasificación de Órganos del Sistema	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	Frecuente	Trombocitopenia reversible no inmune (tipo 1)
	No conocida*	Trombocitopenia inmune inducida por heparina (tipo 2, con o sin complicaciones tromboembólicas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hiperpotasemia**
Trastornos del sistema nervioso	No conocida*	Sangrado intracraneal, que en algunos casos ha sido mortal
Trastornos vasculares	Frecuente	Hemorragia (sangrado en cualquier punto), que en algunos casos ha sido mortal
Trastornos gastrointestinales	No conocida*	Sangrado retroperitoneal, que en algunos casos ha sido mortal
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Elevación transitoria de las transaminasas hepáticas (Aspartato aminotransferasa, Alanina aminotransferasa)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Rara	Necrosis cutánea, alopecia transitoria,
	No conocida*	Erupción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	No conocida	Hematoma espinal o epidural (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Hematoma subcutáneo en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección

*(no se puede establecer con los datos disponibles)

**La heparina puede causar hipoaldosteronismo que puede producir un aumento de los niveles de potasio en plasma. Puede producirse una hiperpotasemia clínicamente significativa, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus (ver sección 4.4).

Se han notificado los siguientes efectos adversos durante la experiencia post-comercialización:

El riesgo de hemorragia es dosis dependiente. La mayoría de las hemorragias son leves a moderadas. Se han notificado casos de hemorragias graves que en algunos casos han sido mortales.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El tratamiento a largo plazo con heparina se ha asociado con riesgo de osteoporosis. Aunque esto no se ha observado con dalteparina no puede excluirse el riesgo de osteoporosis.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

El efecto anticoagulante inducido por la dalteparina sódica puede ser inhibido con la protamina. La prolongación del tiempo de coagulación se neutraliza completamente, pero la actividad anti-Xa de dalteparina se mantiene en un 25-50%. Cada mg de protamina neutraliza parcialmente el efecto de 100 unidades (anti-Xa) de dalteparina sódica. La propia protamina inhibe la hemostasia primaria y sólo debe utilizarse como medida de emergencia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrómbicos, código ATC: B01AB04

Fragmin es un producto antitrombótico que contiene una heparina de bajo peso molecular denominada dalteparina sódica. La dalteparina sódica es una sal sódica de heparina despolimerizada, obtenida por degradación de heparina de la mucosa intestinal porcina con ácido nitroso. La masa molecular media es de 6.000. El porcentaje de fragmentos con una masa molecular superior a 8.000 está entre 15-25%, y el porcentaje de fragmentos con una masa molecular inferior a 3.000 está entre 5-13%.

Los límites de actividad anti Xa UI/ml y anti IIa UI/ml para las diferentes presentaciones de Fragmin son los siguientes:

	Anti Xa UI/ml	Anti IIa UI/ml
Fragmin 2.500 UI/0,2 ml	11.250 – 13.750	3.850 – 5.950
Fragmin 5.000 UI/0,2 ml Fragmin 7.500 UI/0,3 ml Fragmin 10.000 UI/0,4 ml Fragmin 12.500 UI/0,5 ml Fragmin 15.000 UI/0,6 ml Fragmin 18.000 UI/0,72 ml	22.500 – 27.500	7.700 – 11.900

El efecto antitrombótico de la dalteparina sódica depende de su capacidad para potenciar la inhibición del factor Xa y de la trombina por la antitrombina (AT). La dalteparina sódica muestra una capacidad relativamente mayor para potenciar la inhibición del factor Xa que para prolongar el tiempo de coagulación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

del plasma (TTPA). La dalteparina sódica posee un menor efecto sobre la función y adherencia plaquetaria que la heparina y en consecuencia, un efecto mínimo sobre la hemostasia primaria. Se piensa, sin embargo, que algunas de las propiedades antitrombóticas de la dalteparina sódica son mediadas a través de su efecto sobre la pared vascular o el sistema fibrinolítico.

Estudio Parrot (A6301091): estudio en fase IIIb abierto en adultos de 18 a 85 años para optimizar el tratamiento para la prevención de los coágulos del sistema extracorpóreo durante la hemodiálisis en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Tabla 2: Datos demográficos y diseño del estudio

Diagnóstico	Dosis de dalteparina, vía de administración y duración	Pacientes del estudio
Pacientes con insuficiencia renal terminal que necesitan 3 o 4 sesiones de hemodiálisis (durante 4 horas o menos) a la semana y no presentan otros riesgos conocidos de hemorragia	Dosis única en bolo de 5.000 UI administrada en el lado arterial del dializador al inicio del procedimiento. Esta dosis se puede aumentar o disminuir a intervalos de 500 UI o 1.000 UI a discreción del investigador. Los criterios para los ajustes de la dosis fueron la aparición de coágulos de grado 3 o 4, hemorragia leve durante la hemodiálisis o entre las sesiones de hemodiálisis, tiempos de compresión de acceso prolongados (>10 minutos) u otros acontecimientos clínicos. El estudio tuvo una duración máxima de 20 sesiones de hemodiálisis	152 pacientes inscritos y tratados Sexo: 106 hombres, 46 mujeres

La proporción media de sesiones de hemodiálisis satisfactorias (definidas como una sesión de hemodiálisis que se completó de la forma prevista, sin necesidad de finalizarla prematuramente por la aparición de coágulos en el circuito de hemodiálisis) fue del 99,9% (2774 de 2776 sesiones de hemodiálisis evaluables; se excluyeron 50 sesiones de hemodiálisis del análisis porque no fue posible evaluar el efecto de la dalteparina sódica), con un IC del 95% del 99,7% al 100%. No se finalizó prematuramente ninguna sesión de hemodiálisis debido a una reacción adversa hemorrágica.

En el caso de los pacientes que completaron al menos una sesión de hemodiálisis, la dosis de dalteparina se ajustó en 79 (52,3%) pacientes, y 72 (47,7%) pacientes recibieron la dosis fija estándar de 5.000 UI por sesión de hemodiálisis en todas las sesiones de hemodiálisis.

No se observó bioacumulación de los niveles séricos de anti-Xa. Únicamente, en 2 pacientes, el valor previo a la sesión de hemodiálisis fue superior al umbral de <0,4 UI/ml en la sesión 10 de hemodiálisis, pero esto se resolvió en la sesión 20 de hemodiálisis.

Población pediátrica:

Tratamiento sintomático del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes pediátricos

En un ensayo clínico en fase 2, multicéntrico y sin enmascaramiento se estudió a 38 pacientes pediátricos con trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o embolia pulmonar (EP) diagnosticadas objetivamente. (24 hombres; 14 mujeres) que representan 5 cohortes de edad, con cáncer (N=26) y sin cáncer (N=12). Un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

total de 26 pacientes completaron el estudio y 12 lo suspendieron prematuramente (4 debido a acontecimientos adversos, 3 porque retiraron el consentimiento y 5 por otras razones). Los pacientes fueron tratados con dalteparina dos veces al día durante un máximo de 3 meses, con dosis iniciales por edad y peso y utilizando un incremento de ajuste de dosis de 25 UI/kg. La eficacia del tratamiento en términos de regresión, progresión, resolución o ningún cambio en el TEV calificado se evaluó mediante modalidades de imagen en la selección y al final del estudio (EOS).

Al finalizar el estudio (N=34), 21 (61,8%) pacientes habían alcanzado la resolución del TEV calificado; 7 (20,6%) pacientes mostraron regresión, 2 (5,9%) pacientes no mostraron cambios, ningún paciente mostró progresión y 4 (11,8%) pacientes no aportaron datos para este análisis. Además, 1 (2,9%) paciente experimentó un nuevo TEV durante el estudio. Las medianas de las dosis de dalteparina (UI/kg) necesarias para alcanzar un nivel terapéutico de anti-Xa (de 0,5 a 1,0 UI/ml) durante el período de ajuste de dosis de 7 días se presentan en la Tabla 3. Los niveles terapéuticos de anti-Xa (de 0,5 a 1,0 UI/ml) se alcanzaron en (promedio) 2,6 días. Los acontecimientos hemorrágicos en pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (N=38) incluyeron 1 acontecimiento hemorrágico grave (2,6%); 0 (0%) acontecimientos hemorrágicos no graves clínicamente relevantes; 16 (42,1%) acontecimientos hemorrágicos leves y 14 (36,8%) pacientes no presentaron acontecimientos hemorrágicos.

Tabla 3 – Medianas de las dosis de mantenimiento de dalteparina (UI/kg) después del ajuste de dosis (utilizando incrementos de 25 UI/kg) asociadas con el nivel terapéutico de anti-Xa (de 0,5 a 1,0 UI/ml) por cohorte de edad (N=34)

Cohorte de edad	N	Medianas de la dosis (UI/kg)
De 0 a menos de 8 semanas	0	No procede
De mayor o igual a 8 semanas a menos de 2 años	2	208
De mayor o igual a 2 años a menos de 8 años	8	128
De mayor o igual a 8 años a menos de 12 años	7	125
De mayor o igual a 12 años a menos de 19 años	17	117

Un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado evaluó la duración del tratamiento para la trombosis en 18 niños (de 0 a 21 años) que recibieron tratamiento anticoagulante con dalteparina dos veces al día y determinó la dosis de dalteparina por kilogramo necesaria para alcanzar un nivel anti-Xa de 0,5-1,0 UI/ml 4-6 horas después de la dosis, por grupo de edad (preespecificado como lactantes <12 meses, niños de 1 a <13 años y adolescentes de 13 a <21 años).

Los resultados de este estudio demostraron que las medianas (rango) de las dosis terapéuticas por grupo de edad fueron las siguientes: lactantes (n=3), 180 UI/kg (146-181 UI/kg); niños (n=7), 125 UI/kg (101-175 UI/kg) y adolescentes (n=8), 100 UI/kg (91-163 UI/kg).

Un análisis retrospectivo revisó los resultados clínicos y de laboratorio del uso profiláctico y terapéutico de dalteparina en niños (de 0 a 18 años) en una sola institución (Clínica Mayo) para el tratamiento de TEV desde el 1 de diciembre de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2011.

Se revisaron los datos del tratamiento de un total de 166 pacientes, incluidos 116 pacientes que recibieron dosis profilácticas de dalteparina y 50 pacientes que recibieron dosis terapéuticas. Los 50 pacientes que recibieron dosis terapéuticas, una o dos veces al día, incluyeron 13 pacientes menores de 1 año de edad y 21 pacientes con neoplasias.

Los resultados demostraron que los pacientes menores de 1 año de edad requirieron una dosis basada en el peso significativamente mayor para alcanzar niveles terapéuticos de anti-Xa en comparación con los niños

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(1-10 años) o adolescentes (>10-18 años) (dosis media en unidades/kg/día; 396,6 frente a 236,7 y 178,8, respectivamente, p <0,0001).

De los 50 niños tratados en este estudio retrospectivo, 17 eran lactantes menores de 2 años de edad (edad media 6 meses; 10/17 niños). La mayoría de los lactantes (12/17) recibieron dos dosis al día con una mediana de dosis inicial de dalteparina de 151 UI/kg (rango 85-174 UI/kg); 5 lactantes fueron tratados una sola vez al día con dosis similares. Los 17 lactantes recibieron tratamiento durante 1 a 3 meses (mediana de 2 meses) y se produjo la resolución del TEV en el 82%; ninguno de ellos experimentó complicaciones hemorrágicas ni reacciones adversas medicamentosas (RAM) relacionadas con la dalteparina.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes pediátricos

Un estudio prospectivo (Nohe et al., 1999) investigó la eficacia, seguridad y relación de la dosis con la actividad anti-Xa plasmática de dalteparina en la profilaxis y terapia de la trombosis arterial y venosa en 48 pacientes pediátricos (32 niños, 16 niñas; desde prematuros de 31 semanas hasta los 18 años). Ocho niños con factores de riesgo de trombosis (obesidad, deficiencia de proteína C, carcinoma) recibieron dalteparina para profilaxis de inmovilización y 2 para profilaxis de "alto riesgo" tras cirugía cardíaca (grupo I). Treinta y seis niños recibieron dalteparina terapéuticamente después de acontecimientos tromboembólicos arteriales o venosos (grupos II-IV). En el grupo de tratamiento, 8/36 niños (22%) fueron tratados con dalteparina para la profilaxis de la reoclusión después de un tratamiento trombolítico satisfactorio (grupo II), 5/36 (14%) tras un tratamiento trombolítico inferior fallido con activador recombinante del plasminógeno tisular (rtPA) o uroquinasa (grupo III) y 23/36 (64%) para el tratamiento antitrombótico primario debido a contraindicaciones para la trombólisis (grupo IV).

En este estudio, 10 pacientes que recibieron dalteparina para la tromboprofilaxis requirieron una dosis de mantenimiento de 95±52 UI/kg subcutánea (SC) una vez al día para alcanzar un nivel anti-Xa de 0,2 a 0,4 UI/ml durante un período de 3 a 6 meses. No se produjeron acontecimientos tromboembólicos en los 10 pacientes que recibieron dalteparina para la tromboprofilaxis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La vida media de la dalteparina tras su inyección i.v. es de 2 horas, y tras la administración s.c., de 3-4 horas. La biodisponibilidad del principio activo tras su inyección s.c. es de aproximadamente el 90%, y la farmacocinética apenas depende de la dosis. La vida media se prolonga en los pacientes urémicos. La dalteparina sódica se elimina fundamentalmente por el riñón.

Población pediátrica:

La farmacocinética de dalteparina subcutánea (SC) dos veces al día, medida como actividad anti-factor Xa, se caracterizó en 89 sujetos pediátricos con o sin cáncer a partir de dos estudios clínicos y un estudio observacional. La farmacocinética (FC) de dalteparina se describió mediante un modelo de 1 compartimento con absorción y eliminación lineales y los parámetros FC se muestran en la Tabla 4. Después de corregir el peso corporal, el aclaramiento (CL/F) disminuyó con el aumento de la edad, mientras que el volumen de distribución en el estado de equilibrio (Vd/F) se mantuvo similar. La semivida de eliminación media aumentó con la edad.

Tabla 4 - Parámetros farmacocinéticos de dalteparina en la población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Parámetro	Desde el nacimiento a <8 semanas	De ≥8 semanas a <2 años	De ≥2 años a <8 años	De ≥8 años a <12 años	De ≥12 años a <19 años
Número de pacientes (N)	6	13	14	11	45
Mediana de edad (rango) (años)	0,06 (0,04–0,14)	0,5 (0,2–1,91)	4,47 (2,01–7,6)	9,62 (8,01–10,5)	15,9 (12,0–19,5)
Media de la derivada (DE) CL/F (ml/h/kg)	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Media de la derivada (DE) V_d/F (ml/kg)	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Media de la derivada (DE) $t_{½\beta}$ (h)	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de la dalteparina sódica es considerablemente menor que la de la heparina. El único dato significativo que se ha observado en todos los estudios de toxicidad tras la administración subcutánea de altas dosis, es una hemorragia en el lugar de inyección cuya incidencia y gravedad se relacionan con la dosis. No se ha detectado ningún efecto acumulativo de las hemorragias en los lugares de inyección.

La reacción hemorrágica se tradujo en cambios del efecto anticoagulante, dependientes de la dosis, a juzgar por TTPA y la actividad anti-Xa.

No se pudo demostrar que la dalteparina sódica ejerciera un mayor efecto osteopénico que la heparina, ya que la actividad osteopénica de dosis equivalentes resultó similar.

Los resultados obtenidos no revelaron toxicidad orgánica, con independencia de la vía de administración, posología o duración del tratamiento. Tampoco se hallaron efectos mutagénicos. No se ha descrito ninguna acción embriotóxica o teratógena, ni tampoco se han observado anomalías de la capacidad reproductora o desarrollo peri o postnatal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (F. Eur.) y ácido clorhídrico (F. Eur.) para ajuste de pH.
Cloruro de sodio (F. Eur.): sólo en la presentación de Fragmin 2.500 UI/0,2 ml.
Agua para preparaciones inyectables (F. Eur.).

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Fragmin solución inyectable, se mantiene estable durante 3 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura y dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25º C: Fragmin 10.000 UI/0,4 ml, Fragmin 12.500 UI/0,5 ml, Fragmin 15.000 UI/0,6 ml y Fragmin 18.000 UI/0,72 ml jeringas precargadas.
Conservar por debajo de 30º C: Fragmin 2.500 UI/0,2 ml, Fragmin 5.000 UI/0,2 ml, Fragmin 7.500 UI/0,3 ml jeringas precargadas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas con dispositivo de protección para la aguja:

Fragmin 2.500 UI/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas: la solución inyectable se presenta en jeringas precargadas (vidrio Tipo I), con capuchón para la aguja (de goma), tapón del émbolo (de goma de clorobutilo), émbolo (de polipropileno) y un dispositivo de protección para la aguja en envases con 10 jeringas precargadas y envases clínicos con 100 jeringas precargadas. El capuchón para la aguja puede contener látex (ver sección 4.4).

Fragmin 5.000 UI/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas: la solución inyectable se presenta en jeringas precargadas (vidrio Tipo I), con capuchón para la aguja (de goma), tapón del émbolo (de goma de clorobutilo), émbolo (de polipropileno) y un dispositivo de protección para la aguja en envases con 10 y 25 jeringas precargadas. El capuchón para la aguja puede contener látex (ver sección 4.4).

Fragmin 7.500 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas: la solución inyectable se presenta en jeringas precargadas (vidrio Tipo I), con capuchón para la aguja (de goma), tapón del émbolo (de goma de clorobutilo), émbolo (de polipropileno) y un dispositivo de protección para la aguja en envase con 10 jeringas precargadas. El capuchón para la aguja puede contener látex (ver sección 4.4).

Fragmin 10.000 UI/0,4 ml, Fragmin 12.500 UI/0,5 ml Fragmin 15.000 UI/0,6 ml y Fragmin 18.000 UI/0,72 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: la solución inyectable se presenta en jeringas precargadas (vidrio Tipo I), con capuchón para la aguja (de goma), tapón del émbolo (de goma de clorobutilo),, émbolo (de poliestireno) y un dispositivo de protección para la aguja en envase con 5 jeringas precargadas. El capuchón para la aguja puede contener látex (ver sección 4.4).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y/o decoloración antes de su administración. Desechar el medicamento, si presenta partículas o si aparece decoloración.

Si se requiere una dilución a una concentración de 2.500 UI/ml, Fragmin se puede diluir con soluciones para perfusión de cloruro de sodio (9 mg/ml) o glucosa (50 mg/ml) en frascos de vidrio y recipientes de plástico. Consulte la tabla de diluciones en la sección 4.2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda que, una vez diluida, la solución se utilice inmediatamente (ver sección 6.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las instrucciones completas para la administración de Fragmin se proporcionan en la sección 3 del prospecto.

Utilización de las jeringas precargadas con dispositivo de protección para la aguja:

Administrar siguiendo el protocolo estándar.

El dispositivo de protección para la aguja consiste en un bloqueante de plástico sujeto a la etiqueta de la jeringa. El bloqueante de plástico llega hasta la punta de la aguja y está alineado en paralelo con el capuchón de la misma. El dispositivo se ha diseñado específicamente para prevenir los pinchazos accidentales tras la administración del medicamento.

El dispositivo de protección debe ser activado por el usuario, lo que hará que la aguja sea inofensiva una vez administrada la inyección.

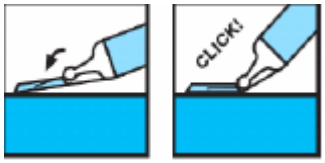
1.- Separar la punta del bloqueante de plástico del capuchón de la aguja.

2.- Retirar el capuchón de la aguja.

3.- Administrar la inyección normalmente.

4.- Al terminar la inyección, activar el dispositivo de protección apoyando el bloqueante de plástico sobre una superficie dura y estable, doblando el cuerpo de la jeringa hacia arriba para forzar que la aguja entre en el bloqueante y quede fija (se oye un clic cuando la aguja queda atrapada en el bloqueante). Doblar la aguja hasta superar un ángulo de 45 grados con la superficie plana hasta que quede totalmente inservible.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



5.- Desechar la jeringa.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fragmin 2.500 UI/0,2 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: 58.536
Fragmin 5.000 UI/0,2 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: 58.537
Fragmin 7.500 UI/0,3 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: 62.567
Fragmin 10.000 UI/0,4 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: 62.155
Fragmin 12.500 UI/0,5 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: 62.156
Fragmin 15.000 UI/0,6 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: 62.157
Fragmin 18.000 UI/0,72 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: 62.158

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fragmin 2.500 UI/0,2 ml y Fragmin 5.000 UI/0,2 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: Noviembre de 1989/noviembre 2002.
Fragmin 7.500 UI/0,3 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: Agosto 1999/ agosto 2004.
Fragmin 10.000 UI/0,4 ml, Fragmin 12.500 UI/0,5 ml, Fragmin 15.000 UI/0,6 ml y Fragmin 18.000 UI/0,72 ml, solución inyectable en jeringas precargadas: Febrero de 1999/febrero 2004.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2025

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios