

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FRAGMIN 2.500 UI/ml solución inyectable en viales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Presentación	Principio activo/ml	Contenido total de solución
Fragmin 2.500 UI/ml viales	Dalteparina sódica (D.C.I.) 2.500 UI (anti-Xa)	10.000 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).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Fragmin 2.500 IU (anti-Xa)/mL (vial de 4 ml) contiene 44,1 mg de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución inyectable en viales de 4 ml (*con 2.500 UI (anti-Xa)/ml*).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes pediátricos de 1 mes de edad y mayores.

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.

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.

La dosis inicial recomendada según la edad pediátrica se proporciona en la siguiente tabla.

Tabla 1 - Dosis iniciales para pacientes pediátricos con TEV sintomático

Grupo de edad	Dosis inicial
De 1 mes a menos de 2 años	150 UI/kg dos veces al día
De 2 años a menos de 8 años	125 UI/kg dos veces al día
De 8 años a menos de 18 años	100 UI/kg dos veces al día

Tabla 2 - Tabla de dilución pediátrica

Edad	Concentración recomendada para la administración	Concentración como se suministra*	
		10.000 UI/ml**	25.000 UI/ml**
1 mes a 2 años	2.500 UI/ml	V (principio activo) + 3V (diluyente)	V (principio activo) + 9V (diluyente)
2 años a 8 años	10.000 UI/ml	No se requiere dilución	V (principio activo) + 1,5V (diluyente)
8 años a 17 años	10.000 UI/ml	No se requiere dilución	V (principio activo) + 1,5V (diluyente)***

El volumen final de inyección debe estar entre 0,15 ml y 1,0 ml; si está por debajo o por encima de este rango, se debe preparar una solución para la administración menos/más concentrada (respectivamente).

* Extraiga un volumen adecuado (V) de al menos 1,0 ml de la solución suministrada y luego añada diluyente (el volumen de diluyente se expresa como un múltiplo de V); administre el volumen correcto de la solución diluida. Para niños >20 kg, la concentración de 12.500 UI/ml también se puede administrar directamente, sin diluir.

** Los viales multidosis de 10.000 UI/ml (vial de 10 ml) y de 25.000 UI/ml (vial de 4 ml) contienen alcohol bencílico. Para los niños menores de 3 años, se debe utilizar una presentación sin alcohol bencílico.

*** Para niños >50 kg, la solución de 25.000 UI/ml también se puede administrar directamente, sin diluir.

Fragmin es compatible con soluciones para perfusión de cloruro de sodio (9 mg/ml) o glucosa (50 mg/ml) en frascos de vidrio y recipientes de plástico (ver sección 6.6).

Control de los niveles de anti-Xa en niños

Tras el inicio del tratamiento con Fragmin, el nivel de anti-Xa se debe medir inicialmente después de la primera, segunda o tercera dosis. Las muestras para medir el nivel de anti-Xa se deben tomar 4 horas tras la administración.

Las dosis deben ajustarse en incrementos de 25 UI/kg para alcanzar el objetivo de niveles de anti-Xa de entre 0,5 UI/ml y 1 UI/ml y el nivel de anti-Xa se debe medir después de cada ajuste. La dosis de mantenimiento se debe individualizar en función de la dosis que alcance el objetivo de nivel de anti-Xa obtenido 4 horas después de la administración.

Se debe continuar la monitorización de los niveles de anti-Xa hasta que se establezca una dosis de mantenimiento adecuada y se debe continuar periódicamente para mantener el objetivo de nivel de anti-Xa.

En los niños más pequeños, se recomienda una monitorización inicial del nivel de anti-Xa después de la primera dosis y es posible que posteriormente sea necesaria una monitorización con mayor frecuencia para guiar los ajustes de la dosis hasta alcanzar el objetivo de niveles de anti-Xa (ver secciones 5.1 y 5.2).

En caso de una función renal fisiológica baja y cambiante, como en los recién nacidos, es necesario un control estrecho de los niveles de anti-Xa.

Como ocurre con todos los agentes antitrombóticos, existe riesgo de hemorragia sistémica con la administración de Fragmin. Debe tenerse precaución en el tratamiento con dosis altas de Fragmin en pacientes recién operados. Después de iniciado el tratamiento se deben vigilar cuidadosamente las complicaciones hemorrágicas. Esto puede hacerse mediante exámenes físicos regulares de los pacientes, estrecha observación del drenaje quirúrgico y determinaciones periódicas de hemoglobina y de anti-Xa.

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.

Forma de administración

Este medicamento se administra por inyección subcutánea.

De forma general, 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.

Población pediátrica

Fragmin se administra por vía subcutánea, preferiblemente en el tejido subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, o en la parte lateral del muslo en un ángulo entre 45° y 90°.

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.

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 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 $\mu\text{mol/l}$).

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 mm^3) 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 físico-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 (ver sección 4.2).

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).

Fragmin contiene sodio

Fragmin 2.500 UI /ml (anti-Xa) contiene 44,1 mg de sodio por vial equivalente a 2,21% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento puede ser diluido 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

La administración concomitante de fármacos que actúan sobre la hemostasia como los fármacos trombolíticos, otros anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, ácido acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antagonistas de la vitamina K y dextrano, puede potenciar el efecto anticoagulante de Fragmin.

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.

Como la heparina ha demostrado que interacciona con la nitroglicerina intravenosa, dosis elevadas de penicilina, sulfonpirazona, 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 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 cardíaca 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 cardíaca.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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 asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*	Reacciones anafilácticas
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)

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. Se han notificado casos de hemorragias graves que en algunos casos han sido mortales.

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

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 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 antitrombóticos, 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 nítrico. 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%.

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 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.

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 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 (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 (V_d/F) se mantuvo similar. La semivida de eliminación media aumentó con la edad.

Tabla 4 - Parámetros farmacocinéticos de dalteparina en la población pediátrica

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 _{1/2β} (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_{1/2β} = 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 osteopéxico que la heparina, ya que la actividad osteopélica 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.).
- 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.

Dilución de Fragmin

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 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución inyectable en viales:

Fragmin 2.500 UI/ml se presenta en viales de cristal tipo I con cierre de caucho de bromobutilo sellado con aluminio/polipropileno. Cada envase contiene 10 viales. Cada vial contiene 4 ml (=10.000 UI/4 ml).

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. 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.

Utilización de los viales:

Administrar siguiendo el protocolo estándar.

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.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España
Tel.: 91. 490.99.00
Fax: 91. 490.97.00

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fragmin 2.500 UI/ml solución inyectable en viales: 89772

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

Agosto 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023

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>