



**Fragmin®
(dalteparina sódica)**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Fragmin®

Nome genérico: dalteparina sódica

Forma farmacêutica e apresentações:

Fragmin® solução injetável 12500 UI/mL (anti-Xa) em embalagem contendo 10 seringas pré-enchidas com 0,2 mL (2500 UI).

Fragmin® solução injetável 25000 UI/mL (anti-Xa) em embalagem contendo 10 seringas pré-enchidas com 0,2 mL (5000 UI).

USO ADULTO

USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA

Composição:

Cada mL de Fragmin® solução injetável 2500 UI ou 5000 UI contém 12500 UI ou 25000 UI de dalteparina sódica, respectivamente.

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

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



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Fragmin® (dalteparina sódica) é indicado por via subcutânea (embaixo da pele) na tromboprolaxia (tratamento para evitar a formação de coágulos dentro dos vasos sanguíneos em pacientes que passam muito tempo sem andar) em cirurgias.

Fragmin® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Fragmin® deve ser usado durante a gestação apenas se claramente necessário, sempre indicado pelo médico.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estão disponíveis dados limitados da excreção da dalteparina sódica no leite humano, não sendo claro se há excreção e quanto.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Este produto não deve ser usado por via intramuscular (dentro do músculo).

Fragmin® não pode ser substituído nem substituir, unidade por unidade a heparina não-fractionada ou outras heparinas de baixo peso molecular.

Este medicamento deve ser usado apenas sob orientação médica. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

A administração junto com outros medicamentos que agem na hemostasia (controle da coagulação sanguínea), como agentes trombolíticos (substâncias que destroem os coágulos), outros anticoagulantes, antiinflamatórios não-esteróides ou inibidores plaquetários (inibidores da ação de plaquetas, células do sangue cuja função é iniciar o processo de coagulação e cicatrização dos tecidos), pode tornar mais forte o efeito anticoagulante de Fragmin®.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja usando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Fragmin®.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Fragmin®, tais como: sangramentos/hemorragia (sangramento em qualquer local), hematoma (mancha arroxeadada) ou dor no local da injeção, reações alérgicas, necrose de pele (morte da pele), alopecia (perda de cabelo), *rash* (erupção cutânea). Foram também relatados alguns casos de diminuição do número de plaquetas, alterações laboratoriais em testes que avaliam a função do fígado) e hematoma em região espinhal ou epidural (em locais de punção para procedimentos



médicos, como anestesia, coleta de líquido, popularmente chamado de “líquido da espinha”) (vide “Contra-indicações”, “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Fragmin® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à dalteparina, à heparinas e/ou a outras heparinas de baixo peso molecular, a produtos de origem suína, ou a qualquer componente da fórmula.

Fragmin® também é contra-indicado a pacientes com história de trombocitopenia (redução do número de plaquetas) imunologicamente mediada (causada por ação do sistema imune, popularmente chamado como “de defesa”, cuja atividade está alterada), heparina-induzida (redução do número de plaquetas pelo uso de heparina), confirmada ou suspeita, úlcera gastrintestinal, hemorragia cerebral, distúrbios graves da coagulação, endocardite (infecção das válvulas do coração) séptica, lesões recentes ou cirurgias no sistema nervoso central, olhos e ouvidos. Devido ao risco aumentado de hemorragia, altas doses de Fragmin® não devem ser usadas em pacientes que serão submetidos à anestesia raquidiana ou epidural ou a outros procedimentos que requeiram punção espinal.

Fragmin® deve ser usado com cautela em pacientes com risco potencialmente elevado de hemorragia, como em casos de pacientes com trombocitopenia ou alterações na função das plaquetas, insuficiência hepática (alterações que levam a redução das funções do fígado) ou renal grave (alterações que levam à redução das funções do rim), hipertensão (pressão alta) não controlada, retinopatia (doença da retina, região do olho onde são formadas as imagens) hipertensiva (causada pela pressão alta) ou diabética (causada pela diabetes sem controle). Deve-se ter cautela, também no uso de doses elevadas de Fragmin®, em pacientes recém-operados.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

O efeito antitrombótico da dalteparina sódica é devido a sua capacidade de potencializar a inibição do Fator Xa e da trombina. A dalteparina sódica de modo geral, possui uma capacidade relativamente maior de potencializar a inibição do fator Xa que de prolongar o tempo de coagulação plasmática (TTPA). A dalteparina sódica possui um efeito relativamente menor na função plaquetária e adesão plaquetária do que a heparina e, desse modo, exerce um efeito pequeno na hemostasia primária.

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade, medida através da atividade do anti-Fator Xa, em voluntários sadios foi de $87 \pm 6\%$. O aumento da dose de 2500 para 10000 UI resultou em um aumento global da AUC do anti-Fator Xa, que foi proporcionalmente maior em cerca de um terço (1/3) dos voluntários.

Distribuição

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

Metabolismo

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

Excreção

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



Populações Especiais

Hemodiálise

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

Dados de Segurança Pré-clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo na Fertilidade

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

INDICAÇÕES

Fragmin® (dalteparina sódica) é indicado na trombopprofilaxia em cirurgias.

CONTRA-INDICAÇÕES

Fragmin® (dalteparina sódica) é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à dalteparina, às heparinas e/ou a outras heparinas de baixo peso molecular, a produtos de origem suína, ou a qualquer componente da fórmula. Fragmin® também é contra-indicado a pacientes com história de trombocitopenia imunologicamente mediada, heparina-induzida, confirmada ou suspeita, hemorragia ativa clinicamente significativa (como úlcera ou sangramento gastrointestinal e hemorragia cerebral), distúrbios graves da coagulação, endocardite séptica, lesões recentes ou cirurgias no sistema nervoso central, olhos e/ou ouvidos.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, altas doses de Fragmin® não devem ser utilizadas em pacientes que serão submetidos à anestesia raquidiana ou epidural ou a outros procedimentos que requeiram punção espinal (vide “Advertências e Precauções”).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Anestesia raquidiana ou epidural

Quando é empregada anestesia neuraxial (epidural/raquidiana) ou punção espinal, os pacientes anticoagulados ou programados para serem anticoagulados com heparinas de baixo peso molecular ou heparinóides para prevenção de complicações tromboembólicas constituem um grupo de risco para desenvolvimento de hematoma epidural ou espinal, que pode resultar em paralisia de longo prazo ou permanente. O risco deste evento ocorrer é aumentado pelo uso de cateteres locados em espaço epidural para a administração de analgésicos ou pelo uso concomitante de fármacos que afetam a hemostasia, como os



antiinflamatórios não-esteróides, os inibidores plaquetários ou outros anticoagulantes. Punções espinhais ou epidurais, repetidas ou traumáticas, também parecem aumentar esse risco. Os pacientes devem ser monitorados freqüentemente para sinais e sintomas de dano neurológico. Caso se observe comprometimento neurológico, é necessário tratamento urgente (descompressão da medula espinhal) (vide “Contra-indicações”).

Risco de hemorragia

Fragmin® (dalteparina sódica) deve ser utilizado com cautela em pacientes com potencial elevado de risco de hemorragia, como em casos de pacientes com trombocitopenia ou alterações plaquetárias, insuficiência hepática ou renal grave, hipertensão não controlada, retinopatia hipertensiva ou diabética. Deve-se ter cautela, também no uso de doses elevadas de Fragmin® em pacientes recém-operados.

Trombocitopenia

São necessários cuidados especiais na ocorrência de trombocitopenia de rápida instalação e na trombocitopenia grave ($< 100000/\text{mcl}$ ou mm^3) durante o tratamento com Fragmin®. Nesses pacientes recomenda-se testes *in vitro* para anticorpos antiplaquetários na presença de heparinas de baixo peso molecular. Se os resultados dos testes forem positivos, ou inconclusivos, ou não forem feitos, o tratamento com Fragmin® deve ser interrompido (vide “Contra-indicações”).

Níveis de monitoração Anti-Xa

Geralmente, não é necessária a monitoração do efeito anticoagulante da dalteparina, mas essa deve ser considerada em populações específicas de pacientes, tais como crianças, pacientes com insuficiência renal ou aqueles muito magros ou com obesidade mórbida, na gestação, ou sob risco aumentado de hemorragia ou recorrência de fenômenos tromboembólicos.

Para a monitoração laboratorial do efeito, recomendam-se os métodos de dosagem dos níveis de anti-Xa. O TTPA (*Activated Partial Thromboplastin Time*) ou tempo de trombina não deve ser utilizado uma vez que esses testes são relativamente insensíveis à atividade de Fragmin®. Um aumento posológico para prolongar o TTPA pode causar hemorragias (vide “Superdosagem”).

Intercambialidade com outros anticoagulantes

Fragmin® não pode ser substituído nem substituir, unidade por unidade, a heparina não fracionada ou outras heparinas de baixo peso molecular, ou polissacarídeos sintéticos. Cada um desses medicamentos diferem na matéria-prima, processo de manufatura, propriedades físico-químicas, biológicas e clínicas, levando a diferenças na identidade bioquímica, dose e possivelmente na eficácia e segurança. Cada um desses medicamentos é único e têm suas próprias instruções de uso.

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

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



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

Se ocorrer um infarto transmural do miocárdio em pacientes com doença arterial coronariana instável (por exemplo, angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q), o tratamento trombolítico deve ser apropriado. O uso concomitante de Fragmin® e de tratamento trombolítico pode aumentar o risco de sangramento.

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

Fragmin® não deve ser administrado por via intramuscular.

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

Uso em Crianças

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

Uso durante a Gravidez

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

Se a dalteparina sódica for utilizada durante a gestação, a possibilidade de dano fetal parece remota. No entanto, uma vez que a possibilidade de dano não pode ser completamente descartada, a dalteparina deve ser utilizada durante a gestação apenas se claramente necessário (vide “Informações Técnicas - Dados de Segurança Pré-clínicos”).

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

Uso durante a Lactação

Estão disponíveis dados limitados da excreção da dalteparina sódica no leite humano. Um estudo com 15 lactantes recebendo doses profiláticas de dalteparina, detectou uma pequena quantidade de atividade anti-Xa no leite, equivalente à taxa leite/plasma < 0,025 – 0,224. Como a absorção oral da heparina de baixo peso molecular tem implicações clínicas extremamente baixas, se existir, essa pequena quantidade de atividade anticoagulante no lactente é desconhecida.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



A administração concomitante de medicamentos que agem na hemostasia, como agentes trombolíticos, outros anticoagulantes (como antagonistas da vitamina K e dextrana), antiinflamatórios não-esteróides ou inibidores plaquetários, pode potencializar o efeito anticoagulante de Fragmin® (dalteparina sódica).

Porém, a menos que especificamente contra-indicado, pacientes com doença arterial coronariana instável (p. ex. angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q), tratados com dalteparina sódica devem receber, também, doses baixas de ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/dia) por via oral.

Interações com testes laboratoriais

Elevação de transaminases séricas

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

Visto que a determinação de transaminases é importante no diagnóstico diferencial de infarto do miocárdio, doenças hepáticas e embolia pulmonar, deve-se interpretar com cautela a elevação de seu nível devido à utilização de fármacos como Fragmin®.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Os eventos associados ao tratamento com Fragmin® (dalteparina sódica) mais frequentemente relatados ($\geq 1\%$) pelos pacientes em estudos clínicos controlados incluíram:

Sistema sangüíneo e linfático: trombocitopenia reversível não mediada imunologicamente (tipo I).

Sistema imunológico: reações alérgicas.

Vascular: hemorragia (sangramento em qualquer local).

Sistema hepático: elevação transitória de transaminases hepáticas (TGO e TGP).

Gerais e condições no local da administração: hematoma no local da injeção, dor no local da injeção.

Experiência Pós-Comercialização

Sistema sangüíneo e linfático: trombocitopenia, imunologicamente mediada, induzida por heparina (tipo II), associada ou não às complicações trombóticas.

Sistema imunológico: reações anafiláticas.

Sistema nervoso: foram relatados sangramento intracraniano, alguns fatais.



Gastrointestinal: foram relatados sangramento retroperitoneal, alguns fatais.

Pele e tecido subcutâneo: necrose de pele, alopecia, *rash*.

Outros: hematoma espinhal ou epidural (vide “Contra-indicações” e “Advertências e Precauções”).

POSOLOGIA

Fragmin® (dalteparina sódica) não deve ser administrado por via intramuscular.

Trombopprofilaxia em cirurgias

Administrar Fragmin® por via subcutânea. A monitoração do efeito anticoagulante geralmente não é necessária. Se realizada, as amostras devem ser coletadas durante os picos plasmáticos máximos (dentro de 3 a 4 horas após a injeção subcutânea). Os níveis plasmáticos recomendados situam-se entre 0,1 UI a 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirurgia geral com risco de complicações tromboembólicas

Administrar 2500 UI por via subcutânea, 2 horas antes da cirurgia e, posteriormente, administrar, pela manhã, 2500 UI, por via subcutânea, até mobilização do paciente (em geral, 5-7 dias ou mais).

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

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

- Início no dia anterior à cirurgia: administrar, na noite anterior e nas noites posteriores à cirurgia, 5000 UI por via subcutânea.
- Início no dia da cirurgia: administrar 2500 UI por via subcutânea, 2 horas antes da cirurgia e 2500 UI, após 8-12 horas (não antes de 4 horas após o fim da cirurgia). Nos dias seguintes, administrar 5000 UI por via subcutânea, no período da manhã.

Cirurgia ortopédica (por exemplo, cirurgia de colocação de prótese do quadril)

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

- Início na noite anterior à cirurgia: administrar, na noite anterior e nas noites posteriores à cirurgia, 5000 UI por via subcutânea.
- Início no dia da cirurgia: administrar 2500 UI por via subcutânea, até 2 horas antes da cirurgia e 2500 UI, após 8-12 horas (pelo menos 4 horas após o fim da cirurgia). Nos dias seguintes, administrar 5000 UI por via subcutânea, no período da manhã.
- Início no pós-operatório: administrar 2500 UI por via subcutânea de 4-8 horas após a cirurgia (pelo menos 4 horas após o fim da cirurgia). Nos dias seguintes, administrar 5000 UI por via subcutânea.

Uso em Idosos

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

Técnica de Administração de Injeção Subcutânea



Fragmin® deve ser administrado por injeção subcutânea profunda, com o paciente na posição sentada ou deitado.

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

Compatibilidade

Fragmin® é compatível com as soluções para infusão de cloreto de sódio isotônico (9 mg/mL) ou de glicose isotônica (50 mg/mL) em frascos de vidro e recipientes plásticos. A solução deve ser usada dentro de 12 horas.

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

Cuidados de conservação

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. Não deve ser usado após o término do prazo de validade impresso na embalagem externa.

SUPERDOSAGEM

Uma dose excessiva de Fragmin® (dalteparina sódica) pode causar complicações hemorrágicas. O efeito anticoagulante induzido pela dalteparina sódica pode ser inibido pela infusão intravenosa lenta de sulfato de protamina (solução 1%). No entanto, a protamina tem um efeito inibidor na hemostasia primária e deve ser usada apenas em uma emergência. A dose de 1 mg de protamina neutraliza parcialmente o efeito de 100 UI (anti-Xa) de dalteparina sódica (embora o prolongamento induzido do tempo de coagulação seja neutralizado completamente, a atividade anti-Xa permanece em, aproximadamente, 25%-50%). Uma segunda infusão de 0,5 mg de sulfato de protamina para cada 100 unidades anti-Xa de dalteparina sódica pode ser administrada se o TTPA, medido 2-4 horas após a primeira infusão, permanecer prolongado. Mesmo com estas doses adicionais de protamina, o TTPA pode permanecer mais prolongado em comparação à administração de heparina convencional.

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

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



PARTE IV

MS - 1.0216.0234

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado e embalado por:

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

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575
www.pfizer.com.br

FRG04b