



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Título del Documento de Producto: Dalteparina Sódica
Documento de Producto Número: 709
Fecha: Noviembre 9, 2005

1. NOMBRE(S) DE MARCA DEL MEDICAMENTO

Fragmin solución inyectable 2.500 UI AntiXa/ 0,2 mL
Fragmin solución inyectable 5.000 UI AntiXa/ 0,2 mL
Fragmin solución inyectable 7.500 UI AntiXa/ 0,3 mL
Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ mL
Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ 4 mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: dalteparina sódica

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Inyección

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

1. Fragmin está indicado para la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto al miocardio sin onda Q, cuando se administra en conjunto con una terapia con ácido acetilsalicílico.
2. Fragmin está indicado en la profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) que puede conducir a embolismo pulmonar (EP):
 - En pacientes sometidos a cirugía de cadera.
 - En pacientes sometidos a cirugía abdominal que estén en riesgo de complicaciones tromboembólicas.
 - En pacientes que están en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad restringida debido a una enfermedad aguda.
3. Fragmin está indicado en prevención de la coagulación en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y hemofiltración relacionada con falla renal aguda o insuficiencia renal crónica.
4. Tratamiento de trombosis venosa profunda.
5. Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático (trombosis venosa profunda proximal y/o embolismo pulmonar), para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
25 MAY 2009	
Nº Ref..	7374/08
Nº Registro:	B-7470/06
Firma Profesional:	

4.2 Posología y Método de Administración

Ver la **sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso**

General – NO ADMINISTRAR LA DALTEPARINA POR LA VÍA INTRAMUSCULAR.

Compatibilidad con Soluciones IVs – La dalteparina es compatible con solución isotónica de cloruro de sodio (9 mg/mL) o solución isotónica de glucosa (50 mg/mL) para infusión en frascos de vidrio y envases plásticos.

Tratamiento de Trombosis Venosa Profunda aguda y Embolismo Pulmonar

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

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

Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante la Hemodiálisis y la Hemofiltración

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

- **Pacientes con insuficiencia renal crónica o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia** - Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de dosis y por lo tanto para la mayoría de ellos no son necesarios monitoreos frecuentes de los niveles de anti-Xa. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- **Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas** – Administrar 30 a 40 UI/ kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora o una inyección en bolo única de 5.000 UI.
- **Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas** - Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.

- **Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia** - Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.
Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica y se les debe implementar un monitoreo completo de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 y 0,4 UI de anti-Xa/mL.

Trombopprofilaxis conjuntamente con Cirugía

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

- **Cirugía general** – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.
- **Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas** – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana postoperatoria, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- **Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., cáncer)** – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
 - **Inicio el día anterior a la cirugía** – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - **Inicio el día de la cirugía** – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- **Cirugía ortopédica (tal como cirugía de reemplazo de cadera)** - Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
 - **Inicio preoperatorio: la noche anterior a la cirugía** - 5.000 UI SC la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
 - **Inicio preoperatorio:** el día de la cirugía 2.500 UI SC dentro de las 2 horas previas a la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
 - **Inicio postoperatorio:** 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada día.

Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

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

Enfermedad de Arteria Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar la dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día).

Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos) o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (tales como intervenciones percutáneas [IPC] o implante de bypass coronarios [CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse para poblaciones de pacientes específicas (ver la **sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso**). Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles plasmáticos picos recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Tratamiento extendido de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer**• Mes 1**

Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.

• Meses 2-6

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

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

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤ 56	7.500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥ 99	18.000

Disminuciones de la dosis para trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de $50.000/\text{mm}^3$.

Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y $100.000/\text{mm}^3$, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a $\geq 100.000/\text{mm}^3$, se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia

50.000-100.000/mm³

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

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un $\text{CrCl} \leq 30$ mL/min, se recomienda el monitoreo de los niveles anti-Xa para determinar la dosis apropiada de dalteparina. El rango objetivo de los niveles anti-Xa es 0,5-1,5 UI/mL. Cuando se realiza el monitoreo de niveles anti-Xa a estos pacientes, las muestras deben ser tomadas 4-6 horas después de la dosis de dalteparina y sólo después de que el paciente ha recibido 3-4 dosis.

4.3 Contraindicaciones

La dalteparina no se debe usar en pacientes que tengan:

- Historia confirmada o sospechada de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente.
- Sangrado activo, clínicamente significativo (tal como ulceración o sangrado gastrointestinal o hemorragia cerebral).
- Trastornos de coagulación severos.
- Endocarditis séptica.

- Lesión reciente o procedimientos quirúrgicos, del sistema nervioso central, ojos y/u oídos.
- Hipersensibilidad a la dalteparina o a otras heparinas de peso molecular bajo o heparinas.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debería usar dalteparina en pacientes que estén recibiendo anestesia espinal o epidural u otros procedimientos que requieran punción espinal (como las necesarias para una trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y enfermedad de arteria coronaria inestable, angina inestable, infarto al miocardio sin onda Q) por la dosificación requerida (ver la **sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso**).

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

No usar vía intramuscular.

No debe ser intercambiado (unidad por unidad) con heparina sin fraccionar u otras heparinas de bajo peso molecular.

Dalteparina debe ser usada con extrema precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Anestesia Epidural o Espinal

Cuando se emplea anestesia neuraxial (anestesia epidural/espinal) o punción espinal, los pacientes anticoagulados o con anticoagulación programada con heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para la prevención de complicaciones tromboembólicas, corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales para administración de analgesia o por el uso concomitante de drogas que afectan la hemostasia, tales como las drogas antiinflamatorias no-esteroides (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes. El riesgo también parece aumentar por punción epidural o espinal traumática o repetida. Los pacientes deben ser monitoreados frecuentemente, para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico. Si se observa compromiso neurológico, es necesario un tratamiento urgente (descompresión de la columna vertebral) (ver la **sección 4.3 Contraindicaciones**).

Riesgo de Hemorragia

La dalteparina se debe usar con precaución en pacientes que tengan un riesgo potencial de hemorragia, tales como los pacientes con trombocitopenia, trastornos plaquetarios, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no-controlada o retinopatía hipertensiva o diabética, endocarditis bacteriana, desórdenes de sangramiento congénitos o adquiridos, úlcera activa, enfermedad gastrointestinal angiodisplástica, sangramiento después de una cirugía de cerebro, espinal u oftalmológica. Las dosis altas de dalteparina, tales como las necesarias para tratar la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o enfermedad de arteria coronaria inestable, se deben usar con precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a algún procedimiento quirúrgico.

Hematoma espinal o epidural pueden ocurrir con el uso asociado de heparinas o heparinoides de bajo peso molecular y anestesia neuraxial (espinal/epidural) o punción espinal, los cuales pueden provocar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de esos eventos es mayor con el uso de catéteres epidural o uso concomitante de drogas adicionales que afectan la hemostasis tales como AINES.



Como con otros anticoagulantes, puede ocurrir sangramiento en cualquier lugar durante la terapia con dalteparina.

Trombocitopenia

Es necesaria una precaución especial, disminuir la dosificación o interrumpir el tratamiento, si se desarrolla trombocitopenia rápidamente o en un grado significativo (menos de 100.000/ μ L o mm^3), durante el tratamiento con dalteparina. En cualquier caso, se recomienda una prueba *in vitro* de anticuerpos antiplaquetarios en presencia de heparinas o heparinas de bajo peso molecular. Si el resultado de la prueba *in vitro* es positiva o inconcluyente o si no se efectúa la prueba, se debe interrumpir el tratamiento con dalteparina (ver la **sección 4.3 Contraindicaciones**).

Monitoreo de Niveles Anti-Xa

El monitoreo del efecto anticoagulante de la dalteparina, generalmente no es necesario, pero se debe considerar en poblaciones de pacientes específicas; pacientes con insuficiencia renal o aquellos que están muy delgados o mórbidamente obesos, embarazadas o pacientes que tienen un mayor riesgo de hemorragias o retrombosis. Se considera que el método de elección para medir los niveles anti-Xa, son los análisis de laboratorio que utilizan un sustrato cromogénico. No se deben usar el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TPTA) o el tiempo de trombina, ya que estas pruebas son relativamente insensibles para determinar la actividad de dalteparina. Un aumento en la dosis de dalteparina, en un intento de prolongar el TPTA, podría resultar en hemorragia (ver la **sección 4.9 Sobredosificación**).

Intercambiabilidad con Otros Anticoagulantes

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con heparina no-fraccionada, otras heparinas de bajo peso molecular o polisacáridos sintéticos. Cada uno de esos medicamentos, difiere en sus materias primas, procesos de manufactura, propiedades físico-químicas, biológicas y clínicas, que resultan en diferencias en su identidad bioquímica, dosificación y posiblemente, en su eficacia y seguridad clínicas. Cada uno de estos medicamentos es único y tiene sus propias instrucciones de uso.

Pacientes Pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

4.5 Interacciones con otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroidales o inhibidores plaquetarios, pueden aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina (ver la **sección 4.2 Posología y Método de Administración – Enfermedad de Arteria Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico Sin Elevación ST)**).

Test de Laboratorio:

Con el tratamiento, se recomienda una rutina periódica de conteo sanguíneo que incluya recuento de plaquetas.

El Anti Factor Xa puede ser usado para monitorear el efecto anticoagulante de Fragmin en pacientes con daño renal severo o si los parámetros de coagulación anormal o sangramiento ocurren durante la terapia.

Interacciones en los Test de Laboratorio:

En algunos ensayos clínicos se observó elevación de transaminasas séricas.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo –No hay estudios en mujeres embarazadas adecuados y bien controlados, por lo que esta droga debería ser usada durante el embarazo sólo si es claramente necesario (ver la **sección 5.3 Información Preclínica de Seguridad**).

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

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Utilizar Máquinas

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

4.8 Efectos Indeseables

Estudios Clínicos

Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados con el tratamiento con la dalteparina en pacientes participando en estudios clínicos controlados, fueron:

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático: trombocitopenia reversible no-mediada inmunológicamente (tipo I).

Trastornos Hepatobiliares: elevación transitoria de las **transaminasas** hepáticas (ASAT, ALAT).

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: hemorragia (sangrado), hematoma en el sitio de inyección, reacciones alérgicas, dolor en el sitio de inyección.

No todos los efectos antes mencionados, han sido asociados causalmente con el tratamiento con dalteparina.

En la experiencia post-comercialización, se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales:

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático: trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas).

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo: necrosis de la piel, alopecia.

Trastornos del Sistema Inmunológico: reacciones anafilácticas.

Lesión, Envenenamiento y Complicaciones de Procedimientos: hematoma espinal o epidural.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: se han reportado sangrados retroperitoneales e **intracraneanos** y algunos de ellos han sido fatales.

4.9 Sobredosificación

Una dosis excesiva de dalteparina puede producir complicaciones hemorrágicas. El efecto anticoagulante inducido por la dalteparina, puede ser inhibido por la protamina. Sin embargo, la protamina tiene un efecto inhibitorio de la hemostasia primaria y sólo se debe usar en una emergencia. Una dosis de 1 mg de protamina neutraliza parcialmente el efecto de 100 UI (anti-Xa) de dalteparina (aunque la prolongación inducida del tiempo de coagulación se neutraliza por completo, 25 a 50% de la actividad anti-Xa de la dalteparina permanece).

Se debe tener especial precaución en evitar una sobredosis de protamina. Su administración puede causar severa hipotensión y reacciones anafilácticas. Debido a las reacciones fatales reportadas, debe ser administrada sólo cuando las técnicas de resucitación y tratamiento de shock anafiláctico estén disponibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

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

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

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

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

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



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

Poblaciones Especiales

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

5.3 Información Preclínica de Seguridad

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

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Cloruro de sodio, agua para inyectables, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Fragmin no debe ser mezclado con otras inyecciones o infusiones a menos que exista información de compatibilidad disponible para tal mezcla.

6.3 Período de Eficacia

36 meses.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenaje

Almacenar a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Fragmin solución inyectable 2.500 UI AntiXa/ 0,2 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.



Fragmin solución inyectable 5.000 UI AntiXa/ 0,2 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.

Fragmin solución inyectable 7.500 UI AntiXa/ 0,3 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I, etiquetadas en termoformado de PVC.

Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ mL: Estuche de cartulina impreso que contiene jeringas de vidrio incoloro tipo I o ampollas de vidrio incoloro tipo I etiquetadas en termoformado de PVC.

Fragmin solución inyectable 10.000 UI AntiXa/ 4 mL: Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de vidrio incoloro tipo I, etiquetado en termoformado de PVC.

6.6 Instrucciones para el Uso y Manipulación, y Disposición

Descartar cualquier solución no usada 14 días después de la primera penetración del vial de dosis múltiples.

**PFIZER CHILE S.A.
DEPARTAMENTO MÉDICO
AV. LAS AMERICAS 173, CERRILLOS SANTIAGO.
FONO: 2412035**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**