



**Fragmin®  
dalteparina sódica**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome comercial:** Fragmin®

**Nome genérico:** dalteparina sódica

**APRESENTAÇÕES**

Fragmin® solução injetável 12500 UI/mL (anti-Xa) em embalagem contendo 10 seringas pré-enchidas com 0,2 mL (2500 UI) + dispositivo de proteção para descarte da agulha.

Fragmin® solução injetável 25000 UI/mL (anti-Xa) em embalagem contendo 10 seringas pré-enchidas com 0,2 mL (5000 UI) + dispositivo de proteção para descarte da agulha.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA**

**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

**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.



## II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Fragmin® (dalteparina sódica) solução injetável é indicado para trombopprofilaxia (prevenção de trombose) após cirurgias.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Fragmin® age potencializando a inibição do Fator Xa e da trombina (substâncias que participam da coagulação sanguínea) diminuindo assim a chance de ocorrência de eventos tromboembólicos (decorrentes da formação e migração do coágulo para outros órgãos).

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fragmin® não deve ser utilizado por pacientes que apresentem hipersensibilidade à dalteparina (princípio ativo do Fragmin®), às heparinas e/ou a outras heparinas de baixo peso molecular, a produtos de origem suína ou a qualquer componente da fórmula. Fragmin® também não deve ser utilizado por pacientes com história de trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), hemorragia ativa (como sangramento gastrointestinal ou sangramento cerebral), distúrbios graves da coagulação, endocardite séptica aguda ou subaguda (infecção do coração), lesões recentes ou cirurgias no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal), olhos e/ou ouvidos.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, o tratamento concomitante com altas doses de Fragmin® não deve ser utilizado em pacientes que serão submetidos à anestesia raquidiana ou epidural (vias de administração de anestesia na coluna) ou a outros procedimentos que requeiram punção espinhal (punção do líquido da medula espinhal).

**Este medicamento é contraindicado para uso por menores de 18 anos.**

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### **Anestesia raquidiana ou epidural**

Antes de usar Fragmin® é preciso saber que quando é realizada a anestesia neuraxial (epidural/raquidiana - vias de administração de anestesia na coluna) ou punção espinhal (punção do líquido da medula espinhal), os pacientes anticoagulados (que não coagulam) ou programados para serem anticoagulados para prevenção de complicações tromboembólicas (decorrentes da formação e migração do coágulo para outros órgãos), constituem grupo de risco para desenvolvimento de hematoma epidural ou espinhal (acúmulo de sangue no espaço entre a meninge e a medula espinhal e na medula espinhal), que pode resultar em paralisia permanente ou de longo prazo. O risco de este evento ocorrer é aumentado pelo uso de cateteres localizados no espaço epidural, para administração de analgésicos ou pelo uso concomitante (ao mesmo tempo) de medicamentos que afetam a hemostasia (coagulação), como os anti-inflamatórios não esteroides, inibidores plaquetários ou outros anticoagulantes. Punções espinhais ou epidurais, repetidas ou traumáticas, também parecem aumentar esse risco. Os pacientes devem ser monitorados frequentemente para sinais e sintomas de dano neurológico. Em caso de comprometimento neurológico, é necessário tratamento urgente (descompressão da medula espinhal) (vide questão 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

#### **Risco de hemorragia**

Fragmin® deve ser utilizado com cautela em pacientes com alto potencial de risco de hemorragia, como pacientes com trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) ou alterações plaquetárias, insuficiência hepática (do fígado) ou renal (dos rins) grave, hipertensão (pressão alta) não controlada, retinopatia (doença do fundo do olho) hipertensiva (causada por pressão alta) ou diabética. Deve-se ter cautela, também no uso de doses elevadas de Fragmin® em pacientes recém-operados.

#### **Trombocitopenia (diminuição das células de coagulação no sangue: plaquetas)**

É recomendada a contagem de plaquetas antes de iniciar o tratamento com Fragmin® e que esta seja regularmente acompanhada durante o tratamento.

Na ocorrência de trombocitopenia de rápida instalação e trombocitopenia grave ( $< 100.000$  plaquetas/mL ou  $\text{mm}^3$ ), testes *in vitro* (em laboratório) para detectar anticorpos antiplaquetários, na presença de heparinas de baixo peso molecular (classe de medicamento como o Fragmin®), são recomendados. Se os resultados dos testes



forem positivos ou inconclusivos, ou os testes não forem realizados, o tratamento com Fragmin® deve ser interrompido.

#### **Níveis de monitorização Anti-Xa (substância da coagulação)**

Geralmente, não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante (que inibe a coagulação) do Fragmin®. Em populações específicas de pacientes, como crianças, pacientes com insuficiência renal, pacientes muito magros ou com obesidade mórbida, gestantes, pessoas com risco aumentado de hemorragia ou recorrência de fenômenos tromboembólicos, a monitorização deve ser considerada.

#### **Hipercalemia (concentração plasmática de potássio aumentada)**

A heparina e a heparina de baixo peso molecular podem suprimir a secreção do hormônio aldosterona liberado pela glândula adrenal, levando à hipercalemia, particularmente em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, acidose metabólica pré-existente, concentração plasmática de potássio aumentada ou pacientes sob tratamento com medicamentos poupadores de potássio. Deve-se determinar a concentração plasmática de potássio nestes pacientes.

#### **Intercambialidade (troca) com outros anticoagulantes**

Fragmin® não pode ser substituído nem substituir a heparina não fracionada ou outras heparinas de baixo peso molecular, ou polissacarídeos sintéticos (tipos de anticoagulantes). Cada um desses medicamentos é único e têm suas próprias instruções de uso.

As heparinas de baixo peso molecular (classe de medicamento do Fragmin®) têm características e posologias diferentes. 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 (prevenção) e instituir tratamento adequado.

Tanto os pacientes submetidos à diálise crônica, quanto aos submetidos à diálise aguda, necessitam de ajustes de dose do Fragmin®.

Se ocorrer um infarto do miocárdio em pacientes com doença arterial coronariana instável (doença das artérias do coração), o tratamento trombolítico (tratamento para dissolução do coágulo) deve ser associado. O uso concomitante (ao mesmo tempo) de Fragmin® e tratamento trombolítico pode aumentar o risco de sangramento. O médico deve considerar o benefício potencial *versus* o risco antes da intervenção neuraxial (anestesia tipo raqui ou peridural) em pacientes anticoagulados.

Fragmin® não deve ser administrado por via intramuscular.

Pode ocorrer trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) induzida pela heparina durante a administração de Fragmin®. A trombocitopenia de qualquer grau deve ser monitorada (acompanhada) pelo médico.

#### **Osteoporose**

Tratamentos de longo prazo com heparina têm sido associados ao risco de desenvolvimento de osteoporose. Embora isto não tenha sido observado com a dalteparina, o risco de desenvolver osteoporose não pode ser descartado.

#### **Uso em Crianças**

As informações sobre a eficácia e a segurança do uso de Fragmin® em pacientes pediátricos são limitadas. Se Fragmin® for utilizado nesses pacientes, os níveis de anti-Xa devem ser monitorados.

#### **Uso em Idosos**

Pacientes idosos (especialmente pacientes com 80 anos de idade ou mais) podem apresentar risco aumentado de complicações hemorrágicas dentro do intervalo da dose terapêutica. É aconselhável cuidadoso monitoramento clínico nestes casos.

#### **Uso durante a Gravidez**

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

#### **Uso durante a Lactação (amamentação)**

Dados limitados sobre a excreção da dalteparina sódica no leite humano estão disponíveis.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.



### **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 (coagulação), como agentes trombolíticos, outros anticoagulantes, anti-inflamatórios não esteroides ou inibidores plaquetários, pode potencializar o efeito anticoagulante de Fragmin®.

Porém, a menos que especificamente contraindicado, pacientes com doença arterial coronariana instável tratados com Fragmin®, devem receber também, doses baixas de ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/dia) por via oral.

Os anti-inflamatórios não esteroidais e o analgésico/anti-inflamatório AAS podem reduzir a produção de prostaglandinas vasodilatadoras e, conseqüentemente, reduzir o fluxo sanguíneo e a excreção renal. Por este motivo deve-se ter cautela ao administrar dalteparina concomitantemente com anti-inflamatórios não esteroidais ou com altas doses de AAS em pacientes com insuficiência renal.

### **Interações com testes laboratoriais**

#### Elevação de transaminases séricas (enzimas do fígado)

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

Visto que a determinação de transaminases é importante no diagnóstico diferencial de infarto do miocárdio, doenças hepáticas (do fígado) e embolia pulmonar (obstrução do fluxo de sangue do pulmão), a elevação de seus níveis deve ser interpretada com cautela durante a utilização de medicamentos como Fragmin®.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Fragmin® deve ser conservado 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. Após o preparo da solução, ela deve ser utilizada em no máximo 12 horas.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

Características do produto: Fragmin® é uma solução clara, incolor ou parda.

### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Técnica de Administração de Injeção Subcutânea**

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

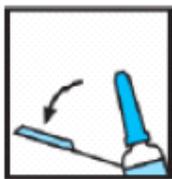
Fragmin® deve ser injetado na região abdominal peri-umbilical (em volta do umbigo), na face externa superior da coxa ou no quadrante superior externo da nádega. Deve-se variar diariamente o local da aplicação. Quando se utilizar a região abdominal peri-umbilical ou a face externa superior da coxa, deve-se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

#### **Procedimento para o acionamento do dispositivo de proteção para o descarte da agulha**



O dispositivo de proteção para descarte da agulha é fixado ao rótulo da seringa de Fragmin® e se estende paralelamente à seringa até a ponta da tampa da agulha.

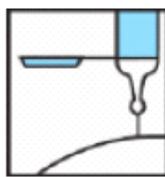
O administrador deve puxar o dispositivo de proteção para baixo, separando-o da tampa da agulha, conforme ilustração a seguir:



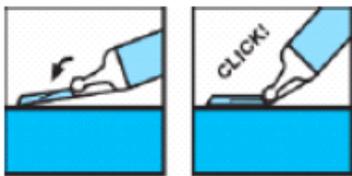
Em seguida, a tampa da agulha deve ser removida da seringa:



O produto deve ser administrado normalmente:



Após a remoção da agulha do paciente, o administrador deve ativar o dispositivo de proteção para descarte da agulha posicionando-o sobre uma superfície estável e firme, e pressionando a seringa contra esta superfície de maneira que a agulha se encaixe no dispositivo de proteção. Um “click” é percebido quando a agulha estiver devidamente encaixada no dispositivo. A agulha deve então ser inclinada até que a seringa exceda um ângulo de 45° em relação à superfície plana, o que a torna inutilizável. Veja ilustração a seguir:



Após os passos descritos anteriormente, a agulha e a seringa devem ser devidamente descartadas:



### 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.

## Posologia

### Trombopprofilaxia (prevenção de trombose) em cirurgias

Cirurgia geral com risco de complicações tromboembólicas (decorrentes da formação e migração do coágulo para outros órgãos)

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 outros fatores de risco para tromboembolia (por exemplo, malignidade)

Administrar Fragmin® até a mobilização (movimentação) 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, 8-12 horas após (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 (de osso)

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.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça de aplicar Fragmin® no horário estabelecido pelo seu médico, aplique-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e aplique a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não aplique o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Aproximadamente 3% dos pacientes recebendo tratamento profilático relataram efeitos colaterais.

As reações adversas relatadas, que podem estar associadas à dalteparina sódica, estão listadas na tabela abaixo por classe de sistemas de órgãos e grupo de frequência: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ), muito rara ( $< 1/10,000$ ).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	Comum	Trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) leve (tipo I) normalmente reversível durante tratamento
	Desconhecida*	Trombocitopenia imunologicamente mediada induzida por heparina (tipo II com ou sem complicações trombóticas associadas)
Distúrbios do sistema	Incomum	Hipersensibilidade (reações alérgicas)



imunológico	Desconhecida*	Reações anafiláticas (reações alérgicas graves)
Distúrbios do sistema nervoso	Desconhecida*	Foram relatados sangramentos intracranianos (sangramento dentro do crânio), alguns fatais
Distúrbios vasculares	Comum	Hemorragia
Distúrbios gastrintestinais	Desconhecida*	Foram relatados sangramentos retroperitoneais (na parte posterior do abdômen), alguns fatais
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Elevação transitória de transaminases (enzimas do fígado)
Lesões da pele e do tecido subcutâneo	Raro	Necrose (morte das células) de pele, alopecia (queda de cabelos) temporária
	Desconhecida*	<i>Rash</i> (vermelhidão na pele)
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Hematoma subcutâneo no local da injeção, dor no local da injeção
Lesão, envenenamento e complicações de procedimento	Desconhecido*	Hematoma espinhal ou epidural (acúmulo de sangue no espaço entre a meninge e a medula espinhal e na medula espinhal) (vide item 3. Quando não devo usar este medicamento? e item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?).

\*(impossível estabelecer a partir dos dados disponíveis)

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.**

**Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Caso alguém use uma dose excessiva de Fragmin®, o efeito anticoagulante (que inibe a coagulação) induzido por ele pode ser inibido pela infusão intravenosa lenta de sulfato de protamina (solução 1%).

Em todos os casos, a atividade do antifator 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 (reações alérgicas graves).

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### 1. INDICAÇÕES

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

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### **Profilaxia de trombose venosa profunda em pacientes após cirurgia de substituição do quadril:**

Em um estudo aberto, randomizado, Fragmin® 5000 UI administrado uma vez ao dia por via subcutânea foi comparado com varfarina sódica administrada por via oral em pacientes submetidos a cirurgia de substituição do quadril. O tratamento com Fragmin® foi iniciado com uma dose de 2500 UI SC dentro de 2 horas antes da cirurgia, seguido por uma dose de 2500 UI SC na noite após a cirurgia. Depois foi iniciada uma posologia de Fragmin® 5000 UI SC uma vez ao dia no primeiro pós-operatório. A primeira dose de varfarina sódica foi administrada na noite anterior à cirurgia e então continuada diariamente numa dose ajustada para a relação normalizada internacional (INR) 2 a 3. O tratamento em ambos os grupos foi continuado por 5 a 9 dias pós-operatórios. Da população total incluída no estudo de 580 pacientes, 553 foram tratados e 550 foram submetidos à cirurgia. Daqueles submetidos à cirurgia, 271 receberam Fragmin® e 279 receberam varfarina sódica. A média da idade da população de estudo foi de 63 anos (variando entre 20 e 92 anos) e a maioria dos pacientes era branca (91,1%) e do sexo feminino (52,9%). A incidência de trombose venosa profunda (TVP), em qualquer veia, determinada por venografia avaliável, foi significativamente menor para o grupo tratado com Fragmin® comparado com pacientes tratados com varfarina sódica (28/192 vs. 49/190; p=0,006) (veja Tabela 2).

Tabela 2

Eficácia de Fragmin® na profilaxia de trombose venosa profunda após cirurgia de substituição do quadril

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia 1 SC n(%)	Varfarina sódica uma vez ao dia 2 oral n(%)
Todos pacientes de cirurgia de substituição do quadril tratados	271	279
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis trombose venosa profunda, Total	28/192 (14,6)3	49/190 (25,8)
Trombose venosa profunda proximal	10/192 (5,2)4	16/190 (8,4)
Embolia pulmonar	2/271 (0,7)	2/279 (0,7)

- 1 A dose diária no dia da cirurgia foi dividida: 2500 UI foram administradas duas horas antes da cirurgia e novamente na noite da cirurgia.
- 2 A dose de varfarina sódica foi ajustada para manter um índice de tempo de protrombina (TP) de 1,4 a 1,5, correspondendo a uma relação normalizada internacional (INR, International Normalized Ratio) de aproximadamente 2,5.
- 3 Valor de p = 0,006
- 4 Valor de p = 0,185

Em um segundo estudo de centro único, duplo-cego de pacientes submetidos a cirurgia de substituição do quadril, Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia SC, iniciando na noite anterior à cirurgia, foi comparado com heparina 5000 U SC três vezes ao dia, iniciando na manhã da cirurgia. O tratamento em ambos os grupos foi continuado por até 9 dias pós-operatórios. Da população total do estudo, dos 140 pacientes, 139 foram tratados e 136 foram submetidos a cirurgia. Daqueles submetidos a cirurgia, 67 receberam Fragmin® e 69 receberam heparina. A média da idade da população de estudo foi de 69 anos (variando de 42 a 87 anos) e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (58,8%). Na análise de intenção de tratamento, a incidência de TVP proximal foi significativamente menor para pacientes tratados com Fragmin® comparado com pacientes tratados com heparina (6/67 vs. 18/69; p=0,012). Além disto, a incidência de embolia pulmonar detectada por mapeamento pulmonar também foi significativamente menor no grupo tratado com Fragmin® (9/67 vs. 19/69; p=0,032).



Um terceiro estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado avaliou uma posologia pós-operatória de Fragmin® para profilaxia de trombose após cirurgia de substituição total do quadril. Os pacientes receberam Fragmin® ou varfarina sódica, foram randomizados em um de três grupos de tratamento. Um grupo de pacientes recebeu a primeira dose de Fragmin® 2500 UI SC dentro de 2 horas antes da cirurgia, seguida por outra dose de Fragmin® 2500 UI SC pelo menos 4 horas ( $6,6 \pm 2,3$  horas) após a cirurgia. Outro grupo recebeu a primeira dose de Fragmin® 2500 UI SC pelo menos 4 horas ( $6,6 \pm 2,4$  horas) após a cirurgia. Depois ambos os grupos iniciaram uma posologia de Fragmin® 5000 UI SC uma vez ao dia no dia 1 pós-operatório. O terceiro grupo de pacientes recebeu varfarina sódica na noite do dia da cirurgia e então continuou diariamente numa dose ajustada para INR 2 a 3. O tratamento de todos os grupos foi continuado por 4 a 8 dias pós-operatórios e após este tempo todos os pacientes foram submetidos a venografia bilateral.

Na população total do estudo, dos 1501 pacientes, 1472 pacientes foram tratados; 496 receberam Fragmin® (primeira dose antes da cirurgia), 487 receberam Fragmin® (primeira dose após a cirurgia) e 489 receberam varfarina sódica. A média de idade da população de estudo foi de 63 anos (variando entre 18 e 91 anos) e a maioria dos pacientes era branca (94,4%) e do sexo feminino (51,8%).

A administração da primeira dose de Fragmin® após a cirurgia foi tão efetiva em reduzir a incidência de eventos tromboembólicos quanto a primeira dose de Fragmin® antes da cirurgia (44/336 vs. 37/337;  $p=0,448$ ). Ambas as posologias de Fragmin® foram mais efetivas do que varfarina sódica na redução da incidência de eventos tromboembólicos após cirurgia de substituição do quadril.

### **Profilaxia de trombose venosa profunda após cirurgia abdominal em pacientes com risco de complicações tromboembólicas:**

Pacientes de cirurgia abdominal em risco incluem aqueles com mais de 40 anos de idade, obesos, submetidos a cirurgia sob anestesia geral de mais de 30 minutos de duração ou que possuem fatores de risco adicionais, como malignidades ou uma história de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Fragmin® administrado uma vez ao dia SC, iniciando antes da cirurgia e continuando por 5 a 10 dias após a cirurgia reduziu o risco de TVP em pacientes com risco para complicações tromboembólicas em dois ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados, controlados, realizados em pacientes submetidos a cirurgias abdominais maiores. No primeiro estudo, um total de 204 pacientes foi incluído e tratado; 102 receberam Fragmin® e 102 receberam placebo. A média de idade da população de estudo foi de 64 anos (variando entre 40 a 98 anos) e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (54,9%). No segundo estudo, um total de 391 pacientes foi incluído e tratado; 195 receberam Fragmin® e 196 receberam heparina. A média de idade da população de estudo foi 59 anos (variando entre 30 e 88 anos) e a maioria dos pacientes era do sexo feminino (51,9%). Como resumido nas tabelas a seguir, Fragmin® 2500 UI foi superior a placebo e semelhante à heparina na redução do risco de TVP (veja Tabelas 3 e 4).

Tabela 3

#### Eficácia de Fragmin® na profilaxia de trombose venosa profunda após cirurgia abdominal

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia SC n(%)	Placebo Uma vez ao dia SC n(%)
Todos pacientes de cirurgia abdominal tratados	102	102
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis		
Total de eventos tromboembólicos	4/91 (4,4) <sup>1</sup>	16/91 (17,6)
Trombose venosa profunda proximal	0	5/91 (5,5)
Trombose venosa profunda distal	4/91 (4,4)	11/91 (12,1)
Embolia pulmonar	0	2/91 (2,2) <sup>2</sup>

1 Valor de  $p = 0,008$

2 Ambos pacientes também tiveram TVP, 1 proximal e 1 distal



Tabela 4

Eficácia de Fragmin® na profilaxia de trombose venosa profunda  
após cirurgia abdominal

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia SC n(%)	Heparina 5000 U duas vezes ao dia SC n(%)
Todos os pacientes de cirurgia abdominal tratados	195	196
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis		
Total de eventos tromboembólicos	7/178 (3,9) <sup>1</sup>	7/174 (4,0)
TVP proximal	3/178 (1,7)	4/174 (2,3)
TVP distal	3/178 (1,7)	3/174 (1,7)
Embolia pulmonar	1/178 (0,6)	0

1 Valor de p = 0.74

Em um terceiro estudo duplo-cego, randomizado, realizado em pacientes submetidos a cirurgia abdominal com malignidade, Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia foi comparado com Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia. O tratamento foi continuado por 6 a 8 dias. Um total de 1375 pacientes foi incluído e tratado; 679 receberam Fragmin® 5000 UI e 696 receberam 2500 UI. A média da idade dos grupos combinados foi de 71 anos (variando entre 40 e 95 anos). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (51,0%). O estudo mostrou que Fragmin® 5000 UI uma vez ao dia foi mais eficaz que Fragmin® 2500 UI uma vez ao dia na redução do risco de TVP em pacientes submetidos a cirurgia abdominal com malignidade (veja Tabela 5).

Tabela 5

Eficácia de Fragmin® na profilaxia de trombose venosa profunda  
após cirurgia abdominal

Indicação	Posologia	
	Fragmin® 2500 IU uma vez ao dia SC n(%)	Fragmin® 5000 IU uma vez ao dia SC n(%)
Todos pacientes de cirurgia abdominal tratados <sup>1</sup>	696	679
Falhas de tratamento em pacientes avaliáveis		
Total de eventos tromboembólicos	99/656 (15,1) <sup>2</sup>	60/645 (9,3)
TVP proximal	18/657 (2,7)	14/646 (2,2)
TVP distal	80/657 (12,2)	41/646 (6,3)
Embolia pulmonar		
Fatal	1/674 (0,1)	1/669 (0,1)
Não fatal	2	4

1 Cirurgia abdominal maior com malignidade

2 Valor de p = 0,001



### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### 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.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Fragmin® é contraindicado 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 contraindicado 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 aguda ou sub aguda, lesões recentes ou cirurgias no sistema nervoso central, olhos e/ou ouvidos.

Devido ao risco aumentado de hemorragia, o tratamento concomitante com 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 espinhal (vide item 5. Advertências e Precauções).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Anestesia raquidiana ou epidural**

Quando é empregada anestesia neuraxial (epidural/raquidiana) ou punção espinhal, os pacientes anticoagulados ou programados para serem anticoagulados com heparinas de baixo peso molecular ou heparinoides constituem um grupo de risco para desenvolvimento de hematoma epidural ou espinhal. O risco de este evento ocorrer é aumentado pelo uso de cateteres localizados no espaço epidural para a administração de analgésicos ou pelo uso concomitante de fármacos que afetam a hemostasia, como anti-inflamatórios não esteroides, inibidores plaquetários ou outros anticoagulantes. Punções espinhais ou epidurais, repetidas ou traumáticas, também parecem aumentar esse risco. Os pacientes devem ser monitorados frequentemente para sinais e sintomas de dano neurológico. Caso se observe comprometimento neurológico, é necessário tratamento urgente (descompressão da medula espinhal) (vide item 4. Contraindicações).

A inserção ou remoção do cateter raquidiano ou epidural deve ser postergada para 10 a 12 horas após a administração de doses de dalteparina para profilaxia de trombose, e em pacientes recebendo doses terapêuticas mais altas de dalteparina (como 100 UI/kg - 120 UI/kg a cada 12 horas ou 200 UI/kg uma vez ao dia), o intervalo deve ser de pelo menos 24 horas. É necessário manter vigilância constante e monitoramento frequente para detectar qualquer sinal e sintoma de anomalia neurológica, como dores nas costas, déficit sensorial ou motor (dormência e fraqueza nos membros inferiores) e disfunções urinárias ou intestinais.

### **Risco de hemorragia**

Fragmin® 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**

É recomendada a contagem de plaquetas antes de iniciar o tratamento com Fragmin® e que esta seja regularmente acompanhada durante o tratamento.

São necessários cuidados especiais quando ocorrem trombocitopenia de rápida instalação e trombocitopenia grave ( $< 100000/\text{mL}$  ou  $\text{mm}^3$ ) durante o tratamento com Fragmin®. Nesses pacientes recomendam-se testes *in vitro* para detecção de anticorpos antiplaquetários na presença de heparinas de baixo peso molecular. Se os resultados dos testes forem positivos ou inconclusivos, ou estes testes não forem realizados, o tratamento com Fragmin® deve ser interrompido (vide item 4. Contraindicações).

### **Níveis de monitorização Anti-Xa**

Geralmente, não é necessária a monitorização do efeito anticoagulante da dalteparina. Em populações específicas de pacientes, como crianças, pacientes com insuficiência renal ou pacientes muito magros ou com obesidade mórbida, gestantes ou pacientes sob risco aumentado de hemorragia ou recorrência de fenômenos tromboembólicos, a monitorização deve ser considerada.

Para a monitorização do efeito anticoagulante, recomenda-se a dosagem dos níveis de anti-Xa. O TTPA (*Activated Partial Thromboplastin Time*) ou tempo de trombina não devem ser utilizados, uma vez que esses testes são relativamente insensíveis à atividade de Fragmin®. Um aumento na dose para prolongar o TTPA pode causar hemorragias (vide item 10. Superdose).

### **Hipercalcemia**

A heparina e a heparina de baixo peso molecular podem suprimir a secreção de aldosterona pela adrenal, levando à hipercalcemia, particularmente em pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, acidose metabólica pré-existente, concentração plasmática de potássio aumentada ou pacientes sob tratamento com medicamentos poupadores de potássio. Deve-se determinar a concentração plasmática de potássio nestes pacientes.

### **Intercambialidade com outros anticoagulantes**



Fragmin® não pode ser substituído e nem substituir, unidade por unidade, a heparina não fracionada ou outras heparinas de baixo peso molecular, ou polissacarídeos sintéticos. Cada medicamento tem um princípio ativo; eles diferem entre si no processo de manufatura, propriedades físico-químicas, biológicas e clínicas, levando a diferenças na identidade bioquímica, dose e possivelmente na eficácia e segurança. Cada medicamento é único e possui instruções de uso próprias.

As heparinas de baixo peso molecular têm, individualmente, características diferentes, que implicam em 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 de poucos 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 monitorização abrangente dos níveis de anti-Xa.

Se pacientes com doença arterial coronariana instável apresentarem infarto transmural do miocárdio, o tratamento trombolítico deve ser apropriado. O uso concomitante de Fragmin® e trombolíticos pode aumentar o risco de sangramento.

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

**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 item 9. Reações Adversas).

**Osteoporose**

Tratamentos a longo prazo com heparina têm sido associados ao risco de desenvolvimento de osteoporose. Embora isto não tenha sido observado com a dalteparina, o risco de desenvolver osteoporose não pode ser descartado.

**Uso em Crianças**

As informações sobre eficácia e 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 item 8. Posologia e Modo de Usar).

**Uso em Idosos**

Pacientes idosos (especialmente pacientes com 80 anos de idade ou mais) podem apresentar risco aumentado para complicações hemorrágicas dentro do intervalo da dose terapêutica. É aconselhável cuidadoso monitoramento clínico nestes casos.

**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 item 3. Características Farmacológicas - 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 sobre a excreção de dalteparina sódica no leite humano. Um estudo com 15 lactantes recebendo doses profiláticas de dalteparina, detectou pequena quantidade de 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.



## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de medicamentos que agem na hemostasia, como agentes trombolíticos, outros anticoagulantes (como antagonistas da vitamina K e dextrana), anti-inflamatórios não esteroides ou inibidores plaquetários, podem potencializar o efeito anticoagulante de Fragmin®.

Porém, a menos que especificamente contraindicado, 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.

Os anti-inflamatórios não esteroidais e o analgésico/anti-inflamatório AAS podem reduzir a produção de prostaglandinas vasodilatadoras e, conseqüentemente, reduzir o fluxo sanguíneo e a excreção renal. Por este motivo deve-se ter cautela ao administrar dalteparina concomitantemente com anti-inflamatórios não esteroidais ou com altas doses de AAS em pacientes com insuficiência renal.

### Interações com testes laboratoriais

#### Elevação de transaminases séricas

Verificou-se aumento assintomático, de três vezes o limite superior de normalidade, dos níveis de transaminases (TGO/AST e TGP/ALT), em 1,7% e 4,3% dos pacientes tratados com Fragmin® (dalteparina sódica), respectivamente. 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, a elevação de seus níveis deve ser interpretada com cautela, durante o uso de fármacos como Fragmin®.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fragmin® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação. Não deve ser usado após o término do prazo de validade impresso na embalagem externa. Após o preparo da solução, ela deve ser utilizada em no máximo 12 horas.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças**

Características físicas e organolépticas: Fragmin® é uma solução clara, incolor ou parda.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Fragmin® não deve ser administrado por via intramuscular.**

### **Tromboprofilaxia em cirurgias**

Administrar Fragmin® por via subcutânea. A monitorização 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® (dalteparina sódica) 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**

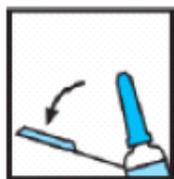
Fragmin® deve ser administrado por injeção subcutânea profunda, com o paciente na posição sentada ou deitada.

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°.

#### **Procedimento para o acionamento do dispositivo de proteção para o descarte da agulha**

O dispositivo de proteção para descarte da agulha é fixado ao rótulo da seringa de Fragmin® e se estende paralelamente à seringa até a ponta da tampa da agulha.

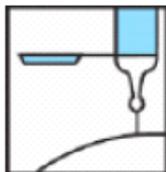
O administrador deve puxar o dispositivo de proteção para baixo, separando-o da tampa da agulha, conforme ilustração a seguir:



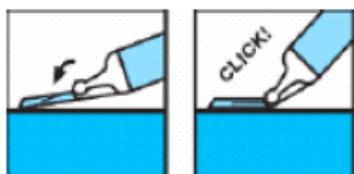
Em seguida, a tampa da agulha deve ser removida da seringa:



O produto deve ser administrado normalmente:



Após a remoção da agulha do paciente, o administrador deve ativar o dispositivo de proteção para descarte da agulha posicionando-o sobre uma superfície estável e firme, e pressionando a seringa contra esta superfície de maneira que a agulha se encaixe no dispositivo de proteção. Um “click” é percebido quando a agulha estiver devidamente encaixada no dispositivo. A agulha deve então ser inclinada até que a seringa exceda um ângulo de 45° em relação à superfície plana, o que a torna inutilizável. Veja ilustração a seguir:



Após os passos descritos anteriormente, a agulha e a seringa devem ser devidamente descartadas:



### 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.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Aproximadamente 3% dos pacientes recebendo tratamento profilático relataram efeitos colaterais.

As reações adversas relatadas, que podem estar associadas à dalteparina sódica, estão listadas na tabela abaixo por classe de sistemas de órgãos e grupo de frequência: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ), muito rara ( $< 1/10,000$ ).

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	Comum	Trombocitopenia leve (tipo I) normalmente reversível durante tratamento
	Desconhecida*	Trombocitopenia imunologicamente mediada induzida por heparina (tipo II com ou sem complicações trombóticas associadas)
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade
	Desconhecida*	Reações anafiláticas
Distúrbios do sistema nervoso	Desconhecida*	Foram relatados sangramentos intracranianos, alguns fatais
Distúrbios vasculares	Comum	Hemorragia
Distúrbios gastrintestinais	Desconhecida*	Foram relatados sangramentos retroperitoneais, alguns fatais
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Elevação transitória de transaminases



Lesões da pele e do tecido subcutâneo	Raro	Necrose de pele, alopecia temporária
	Desconhecida*	<i>Rash</i>
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum	Hematoma subcutâneo no local da injeção, dor no local da injeção
Lesão, envenenamento e complicações de procedimento	Desconhecido*	Hematoma espinhal ou epidural (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções).

\*(impossível estabelecer a partir dos dados disponíveis)

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Uma dose excessiva de Fragmin® 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 antifator 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.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



#### **IV – DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0216.0234

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Fabricado por:**

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

**Embalado por (embalagem secundária):**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Puurs – Bélgica

**Registrado, importado e distribuído por:**

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.  
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555  
CEP 07112-070– Guarulhos – SP  
CNPJ nº 46.070.868/0001-69

**Fale Pfizer 0800-7701575**

**[www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/Ago/2013.

FRGSOI\_08

