



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fragmin® P
2.500 I.E. Injektionslösung
Fragmin® P Forte
5.000 I.E. Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dalteparin-Natrium

Fragmin P:
1 Fertigspritze mit 0,2 ml Injektionslösung enthält:
Dalteparin-Natrium 2.500 I.E.* Anti-Faktor-Xa (1 mg Dalteparin-Natrium entspricht 110–210 I.E. AXa)

Fragmin P Forte:
1 Fertigspritze mit 0,2 ml Injektionslösung enthält:
Dalteparin-Natrium 5.000 I.E.* Anti-Faktor-Xa (1 mg Dalteparin-Natrium entspricht 110–210 I.E. AXa)

* 1 I.E. = 1 Einheit des 1.internationalen Standards für niedermolekulares Heparin. Nicht zu verwechseln mit Heparin I.E.!

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fragmin P

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko – am Operationstag auch bei hohem Risiko

Fragmin P Forte

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie)

Zur Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei internistischen Patienten mit mittlerem oder hohem thromboembolischen Risiko und vorübergehend eingeschränkter Mobilität aufgrund einer akuten Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, respiratorische Erkrankungen, schwere Infektionen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fragmin P/Fragmin P Forte

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen:
In Abhängigkeit vom Risiko des Patienten werden oben stehende Dosierungsschemata empfohlen:
Siehe Tabellen

Fragmin P Forte

Zur Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei internistischen Patienten mit mittlerem oder hohem thromboembolischen Risiko und vorübergehend eingeschränkter Mobilität aufgrund einer akuten Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, respiratorische Erkrankungen, schwere Infektionen):

Es werden einmal täglich 5.000 I.E. appliziert.

Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko

Präoperativer Beginn am Operationstag	
2 Stunden vor der Operation	Postoperative Phase
2 500 I.E.	einmal tgl. morgens 2 500 I.E.

Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko z. B. orthopädische Chirurgie

1) Präoperativer Beginn am Abend vor der Operation*		
Abends am Tag (10 bis 14 Stunden) vor der Operation	Am Operationstag	Postoperative Phase
5 000 I.E.	5 000 I.E. am Abend, ca. 24 Stunden nach Erstgabe	einmal tgl. abends 5 000 I.E.
2) Präoperativer Beginn am Operationstag		
2 Stunden vor der Operation	8 bis 12 Stunden nach Erstinjektion, jedoch frühestens 4 Stunden nach der Operation	Postoperative Phase
2 500 I.E.	2 500 I.E.	einmal tgl. morgens 5 000 I.E.
3) Postoperativer Beginn**		
4 bis 8 Stunden nach der Operation		Postoperative Phase
2 500 I.E.		einmal tgl. 5 000 I.E., in Abständen von 24 Stunden

* Hierzu liegt u.a. eine Studie an 136 Patienten (67 Patienten unter Dalteparin) mit Hüftgelenkersatzoperation vor.

** Hierzu liegt eine Studie an 1 012 Patienten (336 Patienten mit postoperativer Gabe unter Dalteparin) mit Hüftgelenkersatzoperation vor. Die postoperative Gabe eignet sich insbesondere für Patienten, bei denen eine präoperative Gabe von Dalteparin mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist, z. B. Polytraumata. Es ist darauf zu achten, dass bei der Erstgabe nach der Operation bereits Hämostase erreicht ist.

Für 2) und 3) sollte in der postoperativen Phase zwischen der 1. Injektion und der 2. Injektion ein Mindestabstand von 6 Stunden eingehalten werden.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Injektion.

Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen sollte vor der Injektion entfernt werden, da ein Nachlaufen von Dalteparin-Natrium in den Einstichkanal zu einem ungefährlichen oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen Reizung führen kann.

Der Einstich der Injektionsnadel sollte senkrecht zur Körperachse in eine mit zwei Fingern angehobene Hautfalte der vorderen oder seitlichen Bauchwand bzw. der Außenseite des Oberschenkels erfolgen. Die Falte darf während der subkutanen Injektion nicht gelockert werden. Es wird empfohlen, Fragmin P/-Forte exakt subkutan und langsam zu injizieren. Fragmin P/-Forte darf nicht intramuskulär injiziert werden.

Die Spritze ist mit einem Nadelfänger als Schutzvorrichtung ausgestattet. Zur Aktivierung wird die Spritze nach der Injektion einhändig mit dem orangefarbenen Nadelfänger gegen eine feste Oberfläche gedrückt und solange gebogen (um mehr als 45°), bis die Nadel einrastet. Die Nadel ist nun dauerhaft unbrauchbar. So wird das Risiko unbeabsichtigter Nadelstichverletzungen reduziert.

Die Thromboseprophylaxe nach Operationen sollte bis zur vollen Mobilisation des

Patienten durchgeführt werden. Die Anwendungsdauer wird individuell vom Arzt festgelegt. Sie beträgt in der Regel 7 bis 10 Tage. Aus einer Studie an Patienten mit Hüftgelenkersatzoperationen liegen Erfahrungen mit einer Therapiedauer von bis zu 5 Wochen vor.

Die Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten sollte bis zur vollen Mobilisation des Patienten durchgeführt werden. Die Anwendungsdauer wird individuell vom Arzt festgelegt und beträgt üblicherweise bis zu 14 Tage.

Hinweis

Verschiedene unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine oder synthetische Polysaccharide sind nicht notwendigerweise gleichwertig. Da sich diese in ihrer Herstellungsweise, ihren Molekulargewichten, ihren deklarierten Aktivitäten und den pharmakologischen Wirkungen unterscheiden, soll nicht von einem Heparin zu einem anderen gewechselt werden. Deshalb sollten jeweils die spezifische Dosierungsanleitung und die Hinweise für die Anwendung befolgt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Dalteparin-Natrium nicht nachgewiesen. In den Abschnitten 5.1 und 5.2 sind die derzeit vorliegenden Daten aufgeführt. Es können jedoch keine Dosierungsangaben gemacht werden.

Fragmin® P/P Forte



Kontrolle des Plasma-anti-F-Xa-Spiegels bei Kindern

Bei bestimmten Patientenpopulationen, z. B. bei Kindern, sollte bei Anwendung von Fragmin P/- Forte ca. 4 Stunden nach der Applikation eine Bestimmung des maximalen Plasma-anti-F-Xa-Spiegels erwogen werden. Bei therapeutischer Anwendung mit Einmalgabe sollten die ca. 4 Stunden nach Applikation gemessenen maximalen Plasma-anti-F-Xa-Spiegel üblicherweise zwischen 0,5 und 1,0 I.E./ml liegen. Bei eingeschränkter und instabiler physiologischer Nierenfunktion, wie etwa bei Neugeborenen, wird eine engmaschige Kontrolle der Plasma-anti-F-Xa-Spiegel empfohlen. Bei Primärprophylaxe sollten sich die Plasma-anti-F-Xa-Spiegel üblicherweise zwischen 0,2 und 0,4 I.E./ml bewegen.

Wie bei allen Antikoagulanzen besteht auch bei Anwendung von Fragmin P/- Forte die Gefahr systemischer Blutungen. Bei frisch operierten Patienten sollte die Anwendung von Fragmin P/- Forte in hohen Dosen mit erhöhter Vorsicht erfolgen. Nach Behandlungsbeginn sollten die Patienten engmaschig auf Blutungskomplikationen kontrolliert werden. Das kann durch die üblichen Kontrolluntersuchungen bei den Patienten, sorgfältige Beobachtung der Wunddrainage und regelmäßige Bestimmung von Hämoglobin sowie des Plasma-anti-F-Xa-Spiegels erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Fragmin P/- Forte darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Allergie gegen Dalteparin-Natrium, andere niedermolekulare Heparine oder unfractionierte Heparine oder gegen Produkte aus Schweinefleisch,
- aktueller, vermuteter oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparine,
- kürzlich zurückliegenden (z. B. innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Behandlung) Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, am Auge oder Ohr,
- aktiven, klinisch signifikanten Blutungen, wie z. B. gastrointestinale, zerebrale, intrakranielle oder intraokulare Blutungen (innerhalb der letzten 3 Monate),
- schweren Gerinnungsstörungen, z. B. infolge Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen,
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, wie z. B. Magen- und/oder Darmgeschwüre, Bluthochdruck ($RR_{diast.} > 105 \text{ mmHg}$), hämorrhagischer apoplektischer Insult (innerhalb 3 Monate vor der Behandlung), Hirnarterienaneurysma, Retinopathien, Glaskörperblutungen, Endokarditis lenta, akute oder subakute Endokarditis septica und Abortus imminens.
- Wegen der erhöhten Blutungsgefahr darf bei Patienten mit Spinal- oder Epiduralanästhesie oder mit anderen Eingriffen, die eine Spinalpunktion bedingen, keine gleichzeitige Behandlung mit hohen Dalteparin-Dosen (wie z. B. bei der Behandlung akuter tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie oder der Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologi-

schen Patienten) durchgeführt werden. (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fragmin P/- Forte darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Während der Behandlung mit Fragmin P/- Forte sind intramuskuläre Injektionen anderer Arzneimittel wegen der Gefahr von Hämatomen zu vermeiden.

Fragmin P/- Forte sollte nicht angewendet werden bei:

- Verdacht auf Malignom mit Blutungsneigung,
- Nieren- und Harnleitersteinen,
- chronischem Alkoholismus.

Fragmin P/- Forte sollte nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko, z. B. bei:

- schwerer Leber- und Niereninsuffizienz ($CrCl$ 15 bis 29 ml/min),
- peptischen Ulzera in der Anamnese,
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen. Die Serum-Kalium-Spiegel sollten bei Risikopatienten (z. B. aufgrund von Diabetes mellitus, chronischen Nierenversagens [$CrCl < 15 \text{ ml/min}$] oder Anwendung von Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen) während der Dalteparin-Gabe kontrolliert werden,
- oralen Antikoagulanzen und/oder Acetylsalicylsäure,
- Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörungen,
- unkontrolliertem Bluthochdruck oder diabetischer Retinopathie.

Vor Beginn einer Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen sollten mögliche vorbestehende Blutgerinnungsanomalien abgeklärt werden.

Für unfractionierte oder niedermolekulare Heparine wurde, insbesondere bei intravenöser Applikation, im zeitlichen Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie in Einzelfällen das Auftreten von spinalen und epiduralen Hämatomen berichtet. Diese können zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung, bis hin zu lang dauernder oder permanenter Paralyse führen. Das Risiko dieser seltenen Ereignisse ist möglicherweise im Zusammenhang mit postoperativen Epidural-Verweilkathetern zur Verabreichung von Analgetika oder bei gleichzeitiger Anwendung von blutgerinnungshemmenden Substanzen, wie z. B. nichtsteroidalen Antirheumatika, Fibrinolytika oder anderen Antikoagulanzen, höher. Das Risiko ist auch bei wiederholter Epidural- oder Spinalpunktion erhöht.

Es sollte daher in jedem Fall ein ausreichender Zeitabstand zwischen der Injektion und der Neuanlage bzw. dem Entfernen eines Epidural- oder Spinalkatheters eingehalten werden.

Mit der Neuanlage oder dem Entfernen des Epidural- oder Spinalkatheters sollte nach der Verabreichung von Dalteparin zur Thromboseprophylaxe 10 bis 12 Stunden gewartet werden; bei Patienten mit höheren therapeutischen Dalteparin-Dosen (z. B.

100 I.E./kg alle 12 Stunden oder 150 I.E./200 I.E./kg einmal täglich) sollte dieser Abstand mindestens 24 Stunden betragen.

Sollte der Arzt im Rahmen seines Ermessens entscheiden, dass im Kontext einer Epidural- oder Spinalanästhesie eine Antikoagulation appliziert werden soll, ist der Patient besonders sorgfältig und engmaschig auf Symptome von neurologischen Beeinträchtigungen wie Rückenschmerzen, sensorischen oder motorischen Ausfällen (Gefühllosigkeit und Schwäche in den unteren Gliedmaßen) sowie Funktionsstörungen des Darms oder der Blase zu überwachen. Das Pflegepersonal sollte auf die Erkennung solcher Symptome geschult sein. Die Patienten sind aufzufordern, sofort das medizinische Personal zu verständigen, wenn sie solche Symptome bei sich bemerken.

Beim klinischen Verdacht auf ein epidurales oder spinales Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen (Rückenmarkdekompression) einzuleiten.

Es liegen keine ausreichenden Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Fragmin in der Prophylaxe von Herzklappenthrombosen bei Patienten mit Herzklappenersatz vor. Prophylaktische Dosen von Fragmin sind nicht ausreichend, einer Herzklappenthrombose bei Patienten mit Herzklappenersatz vorzubeugen. Die Anwendung von Fragmin wird für diese Indikation nicht empfohlen.

Bei der Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen ist eine Überwachung der antithrombotischen Wirkung von Dalteparin generell nicht erforderlich, sollte aber bei bestimmten Patientengruppen, z. B. bei pädiatrischen Patienten, Patienten mit Nierenversagen ($CrCl < 15 \text{ ml/min}$), stark untergewichtigen oder krankhaft adipösen Patienten, Schwangeren oder Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder mit erhöhter Neigung zu Thrombose-reziden, durchgeführt werden.

Sollen zur Überwachung der Dalteparin-Wirkung Gerinnungsparameter bestimmt werden, sollte dies mittels Anti-F-Xa-Spiegel erfolgen.

Eine Steuerung der Dalteparin-Dosis mittels aPTT kann zu Überdosierungen und Blutungen führen, da die aPTT zur Überwachung der Gerinnungszeit nicht geeignet ist.

Kontrollen der Thrombozytenzahlen sollten:

- vor Beginn der Dalteparin-Gabe,
- am Tag 1. und 4. nach Beginn der Dalteparin-Gabe und
- anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 bis 4 Tage erfolgen.

Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Dalteparin-Gabe empfohlen.

Im Fall der Hämodialyse/Hämofiltration sollte die Thrombozytenzahl vor Beginn der Behandlung und in geeigneten Abständen danach kontrolliert werden.

Heparin und niedermolekulare Heparine können die adrenale Sekretion von Aldosteron unterdrücken, was zu Hyperkaliämie führt, insbesondere bei Patienten mit Diabe-



tes mellitus, chronischem Nierenversagen, vorbestehender metabolischer Azidose, erhöhtem Plasmakaliumspiegel oder bei Einnahme kaliumsparender Arzneimittel. Das Risiko einer Hyperkaliämie scheint mit der Dauer der Therapie zu steigen, ist aber normalerweise reversibel. Der Plasmakaliumspiegel sollte bei Risikopatienten vor und während der Heparinbehandlung gemessen werden.

Beeinflussung von Laborwerten:

Wie durch Heparin können durch Fragmin P/- Forte folgende klinisch-chemischen Untersuchungsergebnisse verfälscht werden:

1. Vortäuschung niedriger Cholesterinwerte im Serum
2. Falsch hohe T_3 - und T_4 -Werte bei nicht nüchternen Patienten
3. Falsch hohe Blutzuckerwerte (erhöht um bis zu 30 mg %) (erhöht um bis zu 30 mg %)
4. Verfälschung des Ergebnisses des Bromsulphthalein-Tests

Langzeitbehandlung mit Heparin wurde mit Osteoporoserisiko in Verbindung gebracht. Obwohl dies nicht bei Dalteparin beobachtet wurde, kann ein Osteoporoserisiko nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Kindern sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Wenn Dalteparin bei Kindern eingesetzt wird, sollten die Plasma-anti-F-Xa-Spiegel überwacht werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten (insbesondere Patienten über 80 Jahre) können innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen ausgesetzt sein. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Fragmin P/- Forte enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,2 ml Injektionslösung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei der Verwendung von Heparin sind folgende Wechselwirkungen nicht auszuschließen:

1. Wirkungsverstärkung durch: verschiedene nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Indometacin) sowie durch Fibrinolytika, GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab), Dicumarole, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol, Dextrane, Sulfonpyrazon, Probenecid, Etacrynsäure i.v., Zytostatika und hochdosierte Penicillintherapie
2. Wirkungsabschwächung durch: Antihistaminika, Digitalispräparate, Tetracycline, Nikotin (Missbrauch), Ascorbinsäure und intravenöse Nitroglycerininfusion
3. Verdrängung folgender Stoffe aus der Plasmaproteinbindung: Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepine und Bilirubin
4. Bindung basischer Medikamente, z. B. Chinin, und Abschwächung ihrer Wirkung.

Eine gleichzeitige Behandlung mit den Serum-Kalium-Spiegel erhöhenden Medikamenten und Fragmin P/- Forte soll nur mit besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Da nichtsteroidale Antirheumatika und analgetisch/antiinflammatorisch wirkende Dosen von Acetylsalicylsäure die Produktion von vasodilatatorischen Prostaglandinen und dadurch den renalen Blutfluss und die renale Ausscheidung herabsetzen, sollte die gleichzeitige Anwendung von Dalteparin mit nichtsteroidalen Antirheumatika und hohen Dosen von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Nierenversagen besonders vorsichtig erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Unter der Geburt ist die Epiduralanästhesie bei Schwangeren, die mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, z. B. bei perinatalen Frauen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Schwangeren im letzten Trimester sind Halbwertszeiten für Dalteparin von 4 bis 5 Stunden gemessen worden.

Mehr als 2.000 publizierte Fälle (Studien, Fallserien und Kasuistiken) zur Anwendung von Dalteparin in der Schwangerschaft liegen vor. Im Vergleich zu unfractioniertem Heparin ist über eine geringere Blutungsneigung und ein vermindertes Risiko von osteoporotischen Frakturen berichtet worden. Die größte prospektive Studie „Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity“ (ETHIG) schloss 810 schwangere Frauen ein und untersuchte ein schwangerschaftsspezifisches Schema zur Risikogruppeneinteilung (niedriges, hohes, sehr hohes Risiko für venöse Thromboembolien) mit Tagesdosierungen von Dalteparin zwischen 50 und 150 I.E./kg Körpergewicht (in Einzelfällen bis max. 200 I.E./kg Körpergewicht). Dalteparin passiert die Plazenta nicht. Bei über 1.000 exponierten Schwangerschaften ergaben sich keine Hinweise auf Missbildungen oder eine Fetotoxizität bzw. neonatale Toxizität. Bei therapeutischem Bedarf kann Fragmin P/- Forte daher in der Schwangerschaft angewendet werden.

In Tierversuchen zeigte Dalteparin keine teratogenen oder fetotoxischen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde von therapeutischen Misserfolgen bei der Anwendung niedermolekularer Heparine in voller therapeutischer Dosierung bei Schwangeren mit Herzklappenersatz berichtet. Es liegen keine ausreichenden Studien in Bezug auf die Anwendung von Fragmin bei Schwangeren mit Herzklappenersatz vor.

Stillzeit

Dalteparin-Natrium geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bisherige Untersuchungen ergaben Anti-Faktor-Xa-Spiegel von 2,5 bis 22 % der Plasmaspiegel in der Muttermilch (15 Frauen, Tag 4. bis 8. nach Kaiserschnitt, 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Gabe von Dalteparin). Aufgrund der ge-

ringen Verfügbarkeit von niedermolekularen Heparinen nach oraler Aufnahme ist ein gerinnungshemmender Effekt auf den Säugling unwahrscheinlich.

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Fragmin P/- Forte zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Fragmin P/- Forte für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Aktuelle klinische Daten lassen keinen Schluss zu, dass Dalteparin-Natrium die Fertilität beeinträchtigt. Untersuchungen von Dalteparin-Natrium am Tiermodell ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, des Paarungsverhaltens oder der peri- und postnatalen Entwicklung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fragmin P/- Forte hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Primärprophylaxe kam es bei ca. 3 % der Patienten zu Nebenwirkungen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufig muss – in Abhängigkeit von der Dosierung und häufiger bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren – mit dem Auftreten von offenen oder okkulten Blutungskomplikationen an verschiedenen Körperstellen (insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts) gerechnet werden. Die Ursache dieser Blutungen sollte abgeklärt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Sehr selten traten schwere Blutungen (retroperitoneale oder intrakranielle/zerebrale Blutungen) auf, die in sehr seltenen Fällen einen tödlichen Ausgang nahmen. In Einzelfällen wurden bei der Verwendung von Dalteparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie oder postoperativen Verweilkathetern über epidurale und spinale Hämatomate berichtet. Diese Ereignisse haben zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung, wie z. B. lang dauernder oder permanenter Paralyse geführt (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparin eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100.000/ μ l und 150.000/ μ l auf (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen

nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Selten werden antikörpervermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100 000/μl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswerts beobachtet. Bei nicht sensibilisierten Patienten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6 bis 14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei sensibilisierten Patienten unter Umständen innerhalb von Stunden. Die schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. Dabei kann die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins vermindert sein (Heparintoleranz). In solchen Fällen ist Fragmin P/- Forte sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine heparinhaltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen. Hinweis zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe Abschnitt 4.4.

Siehe Tabelle

Das Risiko einer Blutung ist dosisabhängig, und die meisten Blutungen sind schwach. Schwere Blutungen wurden berichtet, teilweise mit tödlichem Ausgang.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen. Die Sicherheit einer Langzeitanwendung von Dalteparin wurde nicht nachgewiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Überdosierung

Bei Überdosierung sind Blutungen, zu meist aus Haut und Schleimhäuten, aus Wunden, dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt möglich. Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokrits oder andere Symptome können Zeichen einer okkulten Blutung sein. Sollten Blutungen auftreten, ist die Anwendung von Fragmin P/- Forte in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung und dem Thromboserisiko zu unterbrechen.

Therapie der Überdosierung

Zur Inaktivierung von Fragmin P/- Forte im Notfall wird Protamin empfohlen.

Die durch Dalteparin-Natrium ausgelöste Verlängerung der Gerinnungszeit (aPTT) kann durch Protamin normalisiert werden. Die Gabe von Protamin sollte aber nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protamin selbst einen ge-

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	leichte Thrombozytopenie (Typ I), die im allgemeinen im Verlauf der Therapie reversibel ist
	selten	Immunvermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II, mit oder ohne entsprechende thrombotische Komplikationen)
Herzerkrankungen	sehr selten	Hypotonie und Bradykardie können nicht ausgeschlossen werden
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Überempfindlichkeit (z. B. Übelkeit, Kopfschmerz, Hyperthermie, Gliederschmerzen, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmus, Blutdruckabfall)
	selten	anaphylaktische Reaktionen
	sehr selten	anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	sehr selten	intrakranielle Blutungen wurden berichtet, teilweise mit tödlichem Ausgang
Gefäßerkrankungen	häufig	Blutungen
	sehr selten	Vasospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Hämatemesis
	selten	Meläna
	sehr selten	retroperitoneale Blutungen wurden berichtet, teilweise mit tödlichem Ausgang
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	Anstieg der Transaminase-Werte (GOT, GPT, γ-GT) sowie der LDH- und Lipase-werte
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	Hypoadosteronismus, Hyperkaliämie, metabolische Azidose besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und Diabetes mellitus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	nicht bekannt	Osteoporose nach längerer Anwendung kann nicht ausgeschlossen werden
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sehr selten	Priapismus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Verhärtungen, Rötung und Verfärbung an der Injektionsstelle
	selten	Hautnekrose an der Injektionsstelle, Alopezie
	nicht bekannt	Ausschlag (Rash)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	subkutanes Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	nicht bekannt	Spinal- oder Epiduralhämatom

rinnungshemmenden Effekt ausübt sowie anaphylaktische Reaktionen bewirken kann. 25 mg Protamin heben die Wirkung einer Fertigspritze Fragmin P, 50 mg Protamin die Wirkung einer Fertigspritze Fragmin P Forte auf die Verlängerung der aPTT auf; die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wird jedoch nur zu 25 bis 50 % neutralisiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antikoagulanzen, ATC-Code: B01AB04

Das als Wirkstoff in Fragmin P/- Forte enthaltene niedermolekulare Heparin „Daltepa-

rin-Natrium“ besitzt eine mittlere Molekülmasse von 6 000 und wirkt antithrombotisch, besonders durch die Inhibierung des aktivierten Gerinnungsfaktors X. Gleichzeitig wird der aktivierte Faktor II (Thrombin) geringer inhibiert als durch Standardheparin. Deshalb kommt es auch nur zu einer geringen Verlängerung der aPTT und Thrombinzeit.

Die antikoagulatorische Aktivität der Heparine allgemein hängt vom Molekulargewicht bzw. der Länge der Polysaccharidketten der Substanz ab. Mit abnehmendem Molekulargewicht (kürzere Ketten) kommt es zu einer vermehrten Hemmung des Faktors Xa und einer Abnahme der Thrombinhemmung.

Studie Nohe et al. (1999): Demografische Daten und Studiendesign

Studiendesign	Patienten	Diagnose	Indikation, Fragmin-Dosis, Ziel-anti-Faktor-Xa-Aktivität, Therapiedauer		
monozentrische, offene Studie; n = 48	Alter: Frühgeburt (31 Wochen) bis 18 Jahre Geschlecht: 32 Jungen, 16 Mädchen	arterielle- und Venen-thrombosen, PVOD, PPH	<u>Prophylaxe</u> (n = 10) 95 ± 52 I.E. Anti-Faktor-Xa (Anti-F-Xa)/kg KG s.c. einmal täglich 0,2 bis 0,4 I.E./ml 3 bis 6 Monate	<u>Primärtherapie</u> (n = 25) 129 ± 43 I.E. Anti-Faktor-Xa (Anti-F-Xa)/kg KG s.c. einmal täglich 0,4 bis 1,0 I.E./ml 3 bis 6 Monate	<u>Sekundärtherapie</u> (n = 13) 129 ± 43 I.E. Anti-Faktor-Xa (Anti-F-Xa)/kg KG s.c. einmal täglich 0,4 bis 1,0 I.E./ml 3 bis 6 Monate

Dalteparin-Natrium besitzt eine hohe Affinität zu Antithrombin III. Dieser physiologische Inhibitor beschleunigt durch die Bindung an Dalteparin-Natrium die Inaktivierung vor allem des Faktors Xa, des Faktors XIIa und des Kallikreins. Der Quotient der inhibierenden Aktivität gegenüber Faktor Xa im Vergleich zu der gegenüber Faktor IIa (anhand der aPTT gemessen) beträgt etwa 2,5. Die Thrombozytenfunktion wird unter Dalteparin-Natrium nur geringfügig beeinflusst.

Einige Hinweise deuten darauf hin, dass die antithrombotischen Eigenschaften von Dalteparin-Natrium auf ihrer Wirkung auf die Gefäßwand oder auf das fibrinolytische System beruhen.

In einer großen internationalen, randomisierten, kontrollierten Multizenterstudie (PROTECT: PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial), wurde die prophylaktische Wirkung von 5 000 I.E. Dalteparin einmal täglich mit 5 000 I.E. unfractioniertem Heparin zweimal täglich bei insgesamt 3 746 schwerkranken internistischen (76 %) und schwerkranken chirurgischen Patienten verglichen, die über mindestens 3 Tage intensivmedizinisch versorgt wurden. Das primäre Untersuchungsziel waren, durch regelmäßige Kompressionssonographie bestätigte, proximale tiefe Beinvenenthrombosen. Rund 90 % der Patienten wurden mechanisch beatmet. Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte während der intensivmedizinischen Betreuung bis zu maximal 90 Tagen durchgeführt werden. In beiden Therapiegruppen betrug die mediane Studiendauer 7 Tage (Interquartilbereich: 4 bis 12). Thrombotische und Blutungsereignisse wurden verblindet beurteilt.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich proximaler tiefer Beinvenenthrombosen (5,1 % in der Dalteparin-Gruppe und 5,8 % in der Gruppe mit unfractioniertem Heparin; Hazard-Ratio: 0,92; 95%-KI: 0,68 bis 1,23; p = 0,57).

Unter Dalteparin wurde eine signifikante Risikoreduktion um 49 % für das Auftreten von Lungenembolien, dem sekundären Endpunkt, festgestellt (absolute Differenz: 1,0 %; 95%-KI: 0,30 bis 0,88; p = 0,01).

Bei der Häufigkeit von größeren Blutungsereignissen (Hazard-Ratio: 1,00; 95% KI: 0,75 bis 1,34; p = 0,98) oder Sterbefällen im Krankenhaus (Hazard-Ratio: 0,92; 95% KI: 0,80 bis 1,05; p = 0,21) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Kindern sind die Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dalteparin begrenzt. Wenn Dalteparin bei diesen Patienten eingesetzt wird, sollten die Plasma-anti-F-Xa-Spiegel überwacht werden.

In der größten prospektiven Studie wurden Wirksamkeit, Sicherheit und das Verhältnis von Dosis zur Anti-Faktor-Xa-Aktivität von Dalteparin in der Prophylaxe und Therapie von arteriellen- und Venenthrombosen bei 48 pädiatrischen Patienten untersucht (Nohe et al., 1999).

Siehe Tabelle oben

In dieser Studie traten bei den 10 Patienten, die Dalteparin zur Thromboseprophylaxe erhielten, keine thromboembolischen Ereignisse auf. Bei den 23 Patienten, die Dalteparin zur primären Thromboserapie von arteriellen- und Venenthrombosen erhielten, kam es bei 7/23 (30 %) zu einer kompletten Rekanalisation, bei ebenfalls 7/23 (30 %) zu einer partiellen Rekanalisation und bei 9/23 (40 %) zu keiner Rekanalisation. Bei den 8 Patienten, die Dalteparin zur Sekundärtherapie nach erfolgreicher Thrombolyse erhielten, wurde die Rekanalisation aufrechterhalten oder verbessert. Bei 5 Patienten, die Dalteparin zur Sekundärtherapie nach erfolgloser Thrombolyse erhielten, konnte keine Rekanalisation festgestellt werden. Geringfügige Blutungen, die bei 2/48 Kindern (4 %) berichtet wurden, gingen nach einer Dosisreduktion zurück. Die Thrombozytenzahl der Patienten lag zwischen 37 000 und 574 000/μl. Die Autoren schrieben eine Thrombozytenzahl unter dem Normalwert (150 000/μl) einer immunsuppressiven Therapie zu. Eine Verminderung der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % gegenüber dem Ausgangswert als Zeichen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ 2 (HIT 2) wurde bei keinem Patienten beobachtet. Sowohl bei der Prophylaxe- als auch bei den Therapiegruppen stand die Dalteparin-Dosis (I.E. Anti-Faktor Xa/kg KG) zur Erreichung der Ziel-anti-Faktor-Xa-Aktivität (I.E./ml) in umgekehrten Verhältnis zum Alter ($r^2 = 0,64$, $p = 0,017$; $r^2 = 0,13$; $p = 0,013$). Die Vorhersehbarkeit der antithrombotischen Wirkung von gewichtsabhängigen Dosierungen scheint im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern verringert zu sein. Möglicherweise hängt dies mit einer veränderten Plasmaeiweißbindung zusammen (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Injektion von Dalteparin-Natrium wird ein maximaler Serumspiegel

(gemessen als Anti-Faktor-Xa-Aktivität) nach 3 bis 4 Stunden erreicht. Bei radioaktiv markiertem Dalteparin-Natrium wurden 13 % der Dosis in der Leber nachgewiesen. Nieren und Gastrointestinaltrakt wiesen 3 bis 4 % der radioaktiven Dosis auf. Im Herzen wurden nur sehr geringe Mengen an Radioaktivität gemessen.

Die Metabolisierung von Dalteparin-Natrium findet zu einem großen Teil im retikuloendothelialen System innerhalb der Leber, der Nieren, der Milz und der Lunge statt.

Dalteparin-Natrium besitzt eine hohe Bindungskapazität an Antithrombin III. Untersuchungsergebnisse über Bindungen an andere Plasmaproteine liegen bisher nicht vor.

Nach subkutaner Injektion beträgt die biologische Halbwertszeit von Dalteparin-Natrium 228 ± 40 Minuten, nach intravenöser Injektion 120 Minuten, unabhängig von der Dosis.

Die Elimination von Dalteparin-Natrium erfolgt in erster Linie über den Urin. Nur ein minimaler Anteil wird in den Fäzes gefunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigt sich eine längere Halbwertszeit.

Zur Liquorgängigkeit liegen keine Ergebnisse vor.

Nach subkutaner Injektion beträgt die Bioverfügbarkeit von Dalteparin-Natrium 90 %.

Kinder und Jugendliche

Säuglinge unter etwa 2 bis 3 Monaten oder solche mit einem Körpergewicht unter 5 kg haben, wahrscheinlich aufgrund ihres höheren Verteilungsvolumens, einen erhöhten Bedarf an NMH pro kg KG. Weitere Erklärungsalternativen für den erhöhten Bedarf an NMH pro kg KG bei kleinen Kindern sind u. a. eine veränderte Pharmakokinetik von Heparin und/oder eine verminderte antithrombotische Wirkung von Heparin bei Kindern durch eine verringerte Plasmakonzentration von Antithrombin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierespezies haben keine besondere Empfindlichkeit (bei vorschriftsmäßiger Applikation) ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

Toxische Effekte traten nach i.m.-Applikation in Form von nekrotisierenden Hämatomen auf.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität nach intravenösen und

Fragmin® P/P Forte



subkutanen Applikationen traten bei verschiedenen Tierarten, in Abhängigkeit von der Dosis, innere Blutungen und Hämatome auf. Osteoporotische Effekte traten in einer 6-Monats-Untersuchung am Hund und in einer 52-Wochen-Studie bei der Ratte auf. Die Ausbildung von Katarakten wird in der hohen Dosierung (25 mg/kg KG) bei der Ratte verstärkt. Die Wundheilung, die Heilung von Knochenbrüchen und die Rekalzifizierung des Knochens werden im Tierversuch durch Heparin verzögert.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial ergeben.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben bei Ratten und Kaninchen bis 25 mg/kg KG keinen Anhalt für ein teratogenes Potenzial von niedermolekularem Heparin. Körpergewichtsdepression wurde bei 10 mg/kg KG pränatal exponierter Feten beobachtet. Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde nicht nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Zusätzlich bei Fragmin P: Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Verträglichkeitsuntersuchungen von Fragmin P/- Forte mit anderen Produkten als den unter 6.6 genannten liegen nicht vor.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,2 ml Injektionslösung in 0,5-ml-Fertigspritzen aus Glas

Packung mit 5 Fertigspritzen

Packung mit 10 Fertigspritzen

Packung mit 20 Fertigspritzen

Packung mit 35 Fertigspritzen

Packung mit 50 Fertigspritzen

Packung mit 100 Fertigspritzen

Klinikpackungen:

10, 12, 25 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fragmin P/- Forte ist kompatibel mit isotoni-scher Kochsalzlösung (9 mg/ml) oder isotonischer Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) in Glasflaschen und Plastikcontainern.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Die Fertigspritze ist mit einem Nadelfänger als Schutzvorrichtung ausgestattet. Diese Schutzvorrichtung muss nach der Injektion aktiviert werden. Nähere Angaben zum Gebrauch der Spritze finden sich unter Abschnitt 4.2.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PHARMACIA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

Mitvertreiber

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fragmin P 8157.00.00

Fragmin P Forte 8157.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Fragmin P

Datum der Erteilung der Zulassung:

04.08.1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

30.11.2009

Fragmin P Forte

Datum der Erteilung der Zulassung:

27.05.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

30.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt