

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Fragmin® 10000 IE/1 ml - Ampullen**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle enthält:

Dalteparin-Natrium 10000 IE Anti-Faktor Xa\* (ca. 5000 IE aPTT)  
(mittleres Molekulargewicht 6000 Dalton [im Bereich von 5600 bis 6400 Dalton])

\*) Die aPTT ist ein Maß für die gerinnungshemmende Wirkung, während die Anti-Xa-Aktivität die antithrombotische Wirkung widerspiegelt.

Dalteparin entspricht der Ph.Eur. und internen Spezifikationen.

Die Aktivität wird in internationalen Einheiten (IE) des 1. Internationalen Standards für niedermolekulare Heparine angegeben.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare farblose bis gelbliche Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration.
- Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens venöser Thromboembolien bei Krebspatienten.
- Behandlung instabiler Koronargefäßerkrankungen, z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave Myokardinfarkt.

#### Kinder und Jugendliche

- Behandlung der symptomatischen venösen Thromboembolie (VTE) bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Monat und älter.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### A. Hämodialyse und Hämofiltration

Dalteparin sollte in die arterielle Seite des Dialysegeräts oder intravenös verabreicht werden.

⇒ Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko

Hämodialyse und Hämofiltration für eine maximale Dauer von 4 Stunden:

Zu Beginn des Verfahrens kann eine einzelne Bolus Injektion entweder i.v. oder auf der arteriellen Seite des extrakorporalen Systems verabreicht werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5000 IE; alternativ kann bei klinischer Indikation eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden.

Die 5000 IE Startdosis im Single-Bolus-Dosierungsschema kann, je nach Resultat der vorhergehenden Dialyse, von Behandlung zu Behandlung angepasst werden. Bis zum Erreichen eines zufriedenstellenden Ergebnisses kann die Dosierung in Schritten von 500 oder 1000 IE erhöht oder vermindert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Alternativ kann auch eine i.v. Bolusinjektion von 30 - 40 IE/kg KG, gefolgt von einer i.v. Infusion von 10 - 15 IE/kg KG und Stunde verabreicht werden.

⇒ Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko

Bolusinjektion i.v. von 5 - 10 IE Fragmin/kg KG, anschließend eine Infusion von 4 - 5 IE Fragmin/kg KG/Stunde. Diese Patienten können instabiler sein und benötigen möglicherweise eine Überwachung der Anti-Xa-Spiegel.

Die Plasma-Anti-Faktor Xa-Spiegel sollen im Bereich von 0,2 - 0,4 IE/ml liegen.

Die Anti-Faktor Xa-Spiegel sollen durch einen Anti-Faktor Xa-Test auf der Basis eines chromogenen Peptid-Substrates (z.B. Coatest® Heparin, Chromogenix) überwacht werden.

**B. Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens venöser Thromboembolien bei Krebspatienten**

B-1 Venöse thromboembolische Prozesse

*Dosierungsempfehlungen*

200 IE/kg KG s.c. einmal täglich.

Die Einzeldosis soll 18000 IE nicht übersteigen.

Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bzw. schwerwiegendem Krankheitsbild (z.B.

Pulmonalembolie) wird eine Dosis von 100 IE/kg KG s.c. zweimal täglich empfohlen.

Eine Überwachung der Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich, kann aber mit einem funktionellen Anti-Faktor Xa-Test durchgeführt werden. Die Blutproben für die Bestimmung sollten 3 - 4 Stunden nach der s.c. Injektion genommen werden, da zu diesem Zeitpunkt die Plasmaspiegel maximal sind. Die Anti-Faktor-Xa-Spiegel im Plasma sollen zwischen 0,5 - 1,0 IE/ml liegen.

*Dauer der Behandlung*

Im Regelfall beträgt die Behandlungsdauer mit Fragmin 5 - 10 Tage. Bei Übergang auf eine Antikoagulationstherapie mit oralen Präparaten soll die gleichzeitige Gabe von Fragmin und oralem Antikoagulans so lange durchgeführt werden, bis die INR (International Normalized Ratio) bzw. die Prothrombinzeit (Quick-Wert) im therapeutischen Bereich liegen.

B-2 Langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens von Thromboembolien bei Krebspatienten

*1. Behandlungsmonat*

In den ersten 30 Tagen der Behandlung 200 IE/kg Körpergewicht s.c. einmal täglich (die Anwendung von Fragmin 25000 IE/1 ml Durchstichflasche wird empfohlen). Die maximale Tagesdosis von 18000 IE sollte nicht überschritten werden.

*Folgemonate (2 bis 6)*

Die empfohlene Dosierung beträgt etwa 150 IE/kg KG s.c. einmal täglich mittels Fertigspritzen. Die Tagesdosierungen sind in der folgenden Liste angeführt.

Körpergewicht(kg)	Fragmin-Dosis (IE)
≤ 56	7500
57 - 68	10000
69 - 82	12500
83 - 98	15000
≥ 99	18000

*Empfohlene Dosierungsreduktionen bei durch Chemotherapie verursachter Thrombozytopenie*

Bei einer Thrombozytenanzahl unter 50000/mm<sup>3</sup> sollte die Behandlung mit Fragmin so lange unterbrochen werden, bis die Werte sich erholt haben.

Wenn die Thrombozytenzahl zwischen 50000 und 100000/mm<sup>3</sup> liegt, sollte die Anfangsdosierung, abhängig vom Körpergewicht der Patienten, um 17% bis 33% reduziert werden (Tabelle 1). Wenn die Werte sich erholt haben und die Thrombozytenzahl wieder über 100000/mm<sup>3</sup> liegt, kann die Behandlung mit der vollen Dosierung fortgesetzt werden.

Tabelle 1  
Dosisreduktion von Fragmin bei Thrombozytenwerten zwischen 50000 - 100000/mm<sup>3</sup>

Körpergewicht (kg)	Anfangsdosierung (IE)	Reduzierte Dosierung (IE)	Durchschnittliche Reduktion in %
≤ 56	7500	5000	33
57 - 68	10000	7500	25
69 - 82	12500	10000	20
83 - 98	15000	12500	17
≥ 99	18000	15000	17

IE = Internationale Einheit

### C. Instabile Koronargefäßerkrankungen (z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave-Myokardinfarkt)

120 IE/kg KG s.c. zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt 10000 IE/12 Stunden.

Als Behandlungsdauer werden 5 - 8 Tage empfohlen.

Bei Patienten, die für eine Revaskularisierung vorgesehen sind, wird eine Verabreichung von Fragmin bis zum Tag des invasiven Eingriffs empfohlen (PTCA oder CABG). Nach initialer Stabilisierung für 5 - 7 Tage mit einer körperlsgewichtsadaptierten Dosis von zweimal täglich 120 IE/kg/KG wird Fragmin in einer fixen Dosis von 5000 IE (Frauen < 80 kg und Männer < 70 kg) oder 7500 IE (Frauen ≥ 80 kg und Männer ≥ 70 kg) zweimal täglich gegeben. Der gesamte Behandlungszeitraum sollte 45 Tage nicht überschreiten.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung wird empfohlen.

Der Dosisbereich lag in den durchgeführten klinischen Studien zwischen 75 und 325 mg entsprechend der örtlichen Spitalsroutine.

#### Spezielle Dosierungshinweise

##### ***Patienten mit Niereninsuffizienz***

In klinischen Studien, die mit Fragmin durchgeführt wurden, ist als Grenze für schwer niereninsuffiziente Patienten ein Serum-Kreatinin von >dem 3fachen des oberen Normwertes festgelegt worden. Aus diesen Studien ging hervor, dass die Fragmin-Dosis bei diesen Patienten so angepasst werden soll, dass eine therapeutische Anti-Faktor Xa-Konzentration von 1 IE/ml (zwischen 0,5 und 1,5 IE/ml) 4 bis 6 Stunden nach Verabreichung erreicht wird. Wenn der Anti-Faktor-Xa-Spiegel unter oder über dem therapeutischen Bereich liegt, sollte die Fragmin-Dosis entsprechend nach oben oder unten korrigiert werden. Die Messung des Anti-Faktors Xa sollte nach 3 - 4 Dosierungen erneut vorgenommen und die Dosisanpassung so lange wiederholt werden, bis der therapeutische Bereich erreicht wird.

##### ***Patienten mit Leberinsuffizienz***

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

##### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist. (siehe Abschnitt 4.4)

##### ***Kinder und Jugendliche***

Behandlung der symptomatischen venösen Thromboembolie (VTE) bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Monat und älter.

Eine Konzentration von 2500 IE/ml wird empfohlen, um die Genauigkeit der Dosierung für die jüngste Alterskohorte zu gewährleisten. Wenn eine Verdünnung erforderlich ist, muss diese vom medizinischen

Fachpersonal durchgeführt werden (siehe Abschnitt 6.6). Für Kinder unter 3 Jahren sollte eine Darreichungsform ohne Benzylalkohol verwendet werden.

#### Behandlung der symptomatischen venösen Thromboembolie bei Kindern und Jugendlichen

In der folgenden Tabelle ist die empfohlene Anfangsdosis, dem Alter der Kinder entsprechend, aufgeführt.

Anfangsdosen für pädiatrische Patienten mit einer symptomatischen VTE	
Altersgruppe	Anfangsdosis
1 Monat bis unter 2 Jahren	150 IE/kg zweimal täglich
2 Jahre bis unter 8 Jahren	125 IE/kg zweimal täglich
8 Jahre bis unter 18 Jahren	100 IE/kg zweimal täglich

#### Pädiatrische Verdünnungstabelle

Alter	Empfohlene Konzentration für die Verabreichung	Bereitgestellte Konzentration*	
		10000 IE/ml**	25000 IE/ml**
1 Monat – 2 Jahre	2500 IE/ml	V (aktive Substanz) + 3V (Verdünnungslösung)	V (aktive Substanz) + 9V (Verdünnungslösung)
2 Jahre – 8 Jahre	10000 IE/ml	Keine Verdünnung notwendig	V (aktive Substanz) + 1,5V (Verdünnungslösung)
8 Jahre – 17 Jahre	10000 IE/ml	Keine Verdünnung notwendig	V (aktive Substanz) + 1,5V (Verdünnungsmittel)***

Das Endvolumen für die Injektion sollte zwischen 0,15 ml und 1,0 ml liegen; wenn es unter/über diesem Bereich liegt, sollte eine entsprechend weniger/stärker konzentrierte Lösung zur Verabreichung hergestellt werden.

\* Entnehmen Sie ein geeignetes Volumen (V) von mindestens 1,0 ml von der bereitgestellten Lösung und geben Sie dann die Verdünnungslösung hinzu (das Volumen der Verdünnungslösung wird als Vielfaches von V ausgedrückt). Verabreichen Sie das zutreffende Volumen der verdünnten Lösung. Bei Kindern > 20 kg kann die Konzentration von 12500 IE/ml auch direkt ohne Verdünnung verabreicht werden.

\*\* Die Multidose Durchstichflaschen mit 10.000 IE/ml (10 ml Injektionsflasche) und 25000 IE/ml (4 ml Injektionsflasche) enthalten Benzylalkohol. Für Kinder unter 3 Jahren sollte eine Darreichungsform ohne Benzylalkohol verwendet werden.

\*\*\* Für Kinder > 50 kg kann die 25000 IE/ml Lösung auch direkt ohne Verdünnung verabreicht werden.

Fragmin ist kompatibel mit Kochsalzlösung (9 mg/ml) oder Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) in Glasflaschen und Plastikcontainern (siehe Abschnitt 6.6).

#### Kontrolle des Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegels bei Kindern

Nach Beginn der Behandlung mit Fragmin sollte der Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel zunächst nach der ersten, zweiten oder dritten Dosis gemessen werden. Proben für den Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel sollten 4 Stunden nach Verabreichung entnommen werden.

Die Dosen sollten schrittweise mit 25 IE/kg angepasst werden, um den angestrebten Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel zwischen 0,5 IE/ml und 1 IE/ml zu erreichen. Nach jeder Anpassung sollte der Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel gemessen werden. Die Erhaltungsdosis sollte individuell eingestellt werden, basierend

auf der Dosis, mit welcher der angestrebte Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel 4 Stunden nach der Anwendung erreicht wurde.

Die Überwachung der Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel sollte fortgesetzt werden, bis eine angemessene Erhaltungsdosis festgelegt ist, und um den angestrebten Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel aufrechtzuerhalten.

Bei den jüngsten Kindern wird eine anfängliche Überwachung des Plasma-Anti-F-Xa-Spiegels nach der ersten Dosis empfohlen. Danach kann eine häufigere Überwachung erforderlich sein, um die Dosisanpassung zu verfolgen, bis die zu erzielenden Plasma-Anti-F-Xa-Spiegel erreicht sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Bei eingeschränkter und instabiler physiologischer Nierenfunktion, wie etwa bei Neugeborenen, wird eine engmaschige Kontrolle der Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel empfohlen.

Wie bei allen Antikoagulanzen besteht auch bei Anwendung von Fragmin die Gefahr systemischer Blutungen. Bei frisch operierten Patienten sollte die Anwendung von Fragmin 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-Faktor-Xa-Spiegels erfolgen.

Bei Kindern wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Dalteparin-Natrium zur Prophylaxe von VTE nicht nachgewiesen. Im Abschnitt 5.1 sind die derzeit vorliegenden Daten zur Prophylaxe von VTE aufgeführt. Es können jedoch keine Dosierungsangaben gemacht werden.

#### Art der Anwendung

Fragmin wird in allen Indikationen als subkutane Injektion verabreicht, außer bei der Gerinnungsprophylaxe im extrakorporalen System während der Hämodialyse und Hämofiltration, wo es entweder intravenös oder auf der arteriellen Seite des Dialysegeräts verabreicht wird.

#### ***Kinder und Jugendliche***

Fragmin wird durch subkutane Verabreichung, vorzugsweise in das abdominale subkutane Gewebe anterolateral oder posterolateral, oder in den lateralen Teil des Oberschenkels in einem Winkel zwischen 45° und 90° verabreicht.

Umfassende Anweisungen zur Verabreichung von Fragmin finden Sie in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Fragmin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit oder Allergie gegen den Wirkstoff Dalteparin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Arzneispezialität, andere niedermolekulare Heparine und/oder Heparin, einschließlich anamnestisch gesicherter oder vermuteter immunologisch bedingter Heparin-induzierter Thrombozytopenie (Typ II) oder gegen Produkte aus Schweinefleisch.
- Schwangeren, die mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, ist die epidurale Anästhesie unter der Geburt absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind die nachstehenden Gegenanzeigen wegen der Notwendigkeit einer Gerinnungshemmung bei extrakorporaler Zirkulation als relativ anzusehen; eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich bei

- Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, Augen- und/oder Ohrenoperationen.
- intrakraniellen, intraokularen Blutungen oder anderen aktuellen aktiven Blutungsprozessen.
- Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose.

- schwerwiegenden Gerinnungsstörungen und Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, zum Beispiel: hämorrhagische Diathese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Leber-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, schwere Thrombozytopenie, Hypermenorrhoe.
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, zum Beispiel: Magen- und/oder Darmgeschwüre, unkontrollierte schwere Hypertonie ( $RR_{diast.} > 105$  mm Hg), hämorrhagischer apoplektischer Insult, Hirnarterienaneurysma, Retinopathien, Glaskörperblutungen, akute septische Endokarditis oder subakute Endokarditis (Endocarditis lenta), Abortus imminens.

Hohe Dosen von Dalteparin, wie sie bei akuter tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und instabiler Koronararterienerkrankung gebräuchlich sind, dürfen wegen der erhöhten Blutungsgefahr nicht an Patienten verabreicht werden, die für eine Spinal- oder Epiduralanästhesie vorgesehen sind oder bei denen sonst eine Rückenmarkspunktion durchgeführt wird (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fragmin sollte nicht angewendet werden bei

- Nieren- und Harnleitersteinen.
- chronischem Alkoholismus wegen der möglicherweise erhöhten Blutungsneigung.

Fragmin sollte nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei

- Verdacht auf Malignom mit Blutungsneigung.
- Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz und peptischen Ulcera in der Anamnese.
- Thrombozytopenie und Störungen der Thrombozytenfunktion, unbehandelter Hypertonie sowie bei hypertensiver oder diabetischer Retinopathie.
- gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulanzen und/oder Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Langzeitbehandlung von instabiler Koronararterienerkrankung, z.B. vor einer Revaskularisation, sollte bei beeinträchtigter Nierenfunktion (Serumkreatinin  $> 150$   $\mu\text{mol/l}$ ) eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

##### Spinal- oder Epiduralanästhesie

Bei Spinal- oder Epiduralanästhesien, die gleichzeitig mit unfraktionierten oder niedermolekularen Heparinen, insbesondere bei intravenöser Applikation, angewendet werden, können spinale und epidurale Hämatome entstehen. Diese können zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung bis hin zu langdauernder oder permanenter Paralyse führen. Das Risiko für solche Ereignisse ist erhöht bei Einsatz von Epidural-Verweilkathetern für die Verabreichung von Analgetika oder bei Anwendung von Substanzen, welche die Hämostase beeinflussen, wie z.B. NSAR, Thrombozytenaggregationshemmer oder andere Antikoagulanzen. Bei traumatischer oder wiederholter Epidural- oder Spinalpunktion scheint das Risiko ebenfalls erhöht zu sein. Die Patienten sind in der postoperativen Phase sorgfältig neurologisch zu überwachen, wobei insbesondere auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle zu achten ist.

Bei Gabe von Dalteparin zur Thromboseprophylaxe sollte der Epidural- oder Spinalkatheter erst 10 – 12 Stunden nach Verabreichung der Dalteparin-Dosen gesetzt bzw. entfernt werden. Bei Gabe höherer therapeutischer Dalteparin-Dosen (etwa 100 – 120 IE/kg alle 12 Stunden oder 200 IE/kg einmal täglich) sollte der Zeitraum mindestens 24 Stunden betragen.

Sollte nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes im Rahmen einer Epidural- oder Spinalanästhesie eine Antikoagulation indiziert sein, sind äußerste Vorsicht und eine engmaschige Überwachung geboten, um Anzeichen einer neurologischen Beeinträchtigung wie Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Ausfälle (Gefühllosigkeit und Schwäche in den unteren Extremitäten) sowie Darm- oder Blasenfunktionsstörungen frühzeitig zu erkennen. Das Pflegepersonal sollte dahingehend

geschult werden, diese Symptome zu erkennen. Patienten sollten angewiesen werden, Arzt oder Pflegepersonal unverzüglich über das Auftreten derartiger Beschwerden zu informieren.

Bei Verdacht auf ein Epidural- oder Spinalhämatom sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen, wie etwa eine Rückenmarksdekompression, zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.3).

Adäquate Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fragmin in der Prävention von Klappenthrombosen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen sind bislang nicht durchgeführt worden. Prophylaktische Fragmin-Dosen sind nicht ausreichend, um bei Patienten mit künstlichen Herzklappen Klappenthrombosen zu verhindern. Die Anwendung von Fragmin kann für diesen Zweck nicht empfohlen werden.

Vorsicht ist auch bei Eingriffen an der Prostata, Spinal-, Organ-, Lumbalpunktionen, Infiltrationen und nach cerebralen Thrombosen geboten.

### Blutungen

Hohe Dosen von Dalteparin, wie sie bei tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und instabiler Koronararterienerkrankung gebräuchlich sind, sollten bei Patienten, an denen vor kurzem ein chirurgischer Eingriff vorgenommen wurde oder bei Patienten mit anderen Erkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für Blutungen vermuten lassen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

### Thrombozytopenie

Kontrollen der Thrombozytenzahl sollten

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

Besondere Vorsicht ist bei rasch auftretender Thrombozytopenie sowie bei schwerer Thrombozytopenie ( $< 100000/\mu\text{l}$ ) in Verbindung mit positiven oder unbekanntem Ergebnissen von *In-vitro*-Tests auf Thrombozyten-Antikörper geboten. Bei raschem oder starkem Absinken der Thrombozytenwerte (siehe Abschnitt 4.8) muss die Behandlung mit Heparin sofort abgesetzt und die Frage abgeklärt werden, ob eine immunologisch bedingte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II) vorliegt. Sollte dies der Fall sein, muss der Patient darüber informiert werden, dass bei ihm nie mehr eine Heparintherapie (auch nicht mit einem anderen niedermolekularen Heparin) durchgeführt werden darf (siehe Abschnitt 4.3).

Wurde der Patient wegen einer thromboembolischen Erkrankung mit Heparin behandelt oder sind thromboembolische Komplikationen als Folge der Heparin-induzierten Thrombozytopenie aufgetreten, müssen andere Antithrombotika als Heparin eingesetzt werden.

Beim Auftreten einer immunologisch bedingten Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ II) ist die Fortführung einer Hämodialysebehandlung unter Heparinisierung nicht mehr möglich und der Patient muss gegebenenfalls auf eine alternative Nierenersatztherapie umgestellt werden.

Patienten mit akutem Nierenversagen sollten sorgfältig und in Übereinstimmung mit dem individuellen Krankheitsverlauf überwacht werden.

### Kontrolle des Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegels

Eine Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung ist in der Regel nicht erforderlich, sollte jedoch bei speziellen Patientengruppen in Erwägung gezogen werden, wie etwa bei Kindern, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder mit starkem Unter- oder Übergewicht, bei Schwangeren oder Patienten mit erhöhtem Risiko für Hämorrhagie oder Rethrombosierung.

Globale Gerinnungstests, wie z.B. aPTT, eignen sich nicht zur Überwachung der Antikoagulation. Fragmin beeinflusst die Gerinnungsparameter aPTT oder TZ nur geringfügig. Eine Dosiserhöhung mit dem Ziel, die aPTT zu verlängern, könnte daher ein Risiko für eine Überdosierung und für Blutungen darstellen. Zur Überwachung kann ein funktioneller Anti-Faktor Xa-Test auf der Basis eines chromogenen Peptid-Substrates (z.B. Coatest® Heparin, Chromogenix) empfohlen werden.

In Fällen, wo eine exakte Überwachung der Antikoagulantientherapie erforderlich ist, wie bei Operationen an Patienten mit künstlichen Herzklappen, ist die Thromboseprophylaxe mit Vollheparin und eine begleitende Überwachung im aPTT-System oder mit Hilfe der Thrombinzeit zu empfehlen.

Patienten mit akuter Hämodialyse haben ein schmales therapeutisches Fenster, daher sollten die Anti-Xa-Spiegel überwacht werden.

#### Hyperkaliämie

Heparin und niedermolekulares Heparin kann die Aldosteronsekretion der Nebennieren beeinträchtigen und so zu einer Hyperkaliämie führen, besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose, erhöhten Serumkaliumwerten oder Behandlung mit kaliumsparenden Arzneimitteln. Das Risiko einer Hyperkaliämie scheint sich mit der Dauer der Therapie zu erhöhen, ist aber normalerweise reversibel. Bei Risikopatienten sollten die Serumkaliumwerte vor Beginn der Heparintherapie gemessen und danach regelmäßig überwacht werden, vor allem bei einer Behandlung über mehr als 7 Tage.

#### Austauschbarkeit mit anderen Antikoagulanzen

Dalteparin darf nicht im Austausch (Dosis für Dosis in IE) für unfraktioniertes Heparin, andere niedermolekulare Heparine oder synthetische Polysaccharide verabreicht werden. All diese Arzneimittel weisen Unterschiede hinsichtlich Ausgangsmaterials, Herstellungsverfahren, physikalisch-chemischen, biologischen und klinischen Eigenschaften auf und haben folglich unterschiedliche biochemische Eigenschaften und Dosierungsempfehlungen. Die speziellen Hinweise für jedes Arzneimittel müssen beachtet werden.

#### Osteoporose

Eine Langzeitbehandlung mit Heparin wurde mit einem Risiko für Osteoporose in Zusammenhang gebracht. Diese wurde zwar mit Dalteparin bisher nicht beobachtet, ein Risiko für Osteoporose kann allerdings nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Allgemeine Warnhinweise

Wegen der Gefahr von Hämatomen sind intramuskuläre Injektionen während der Anwendung dieses niedermolekularen Heparins zu vermeiden; dies gilt vor allem dann, wenn die 24-Stunden-Dosis von Dalteparin mehr als 5000 IE beträgt.

Ein erhöhter Blutdruck ist laufend zu kontrollieren.

Besondere Vorsicht ist in den ersten 36 Stunden nach der Geburt geboten.

Wenn bei Patienten mit instabilen Koronargefäßerkrankungen (z.B. instabile Angina pectoris, Non Q-wave Myokardinfarkt) ein transmuraler Infarkt auftritt, kann eine thrombolytische Behandlung angezeigt sein. Dies erfordert kein Absetzen der Fragmin-Behandlung, kann aber das Blutungsrisiko möglicherweise erhöhen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel sollten zu Beginn der Therapie und nach jeder Dosisanpassung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine Daten zu ZNS- und Sinusthrombosen bei Kindern, die eine ZNS-Infektion haben, vor. Das Blutungsrisiko sollte vor und während der Behandlung mit Dalteparin sorgfältig geprüft werden.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten (vor allem Patienten im Alter von 80 Jahren und älter) könnte ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereiches bestehen. Eine sorgfältige klinische Überwachung wird daher empfohlen.



### Natrium

Fragmin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“. Patienten mit natriumarmer Ernährung und Eltern, deren Kinder mit Fragmin behandelt werden, können darüber informiert werden, dass diese Arzneimittelformulierung im Wesentlichen „natriumfrei“ ist.

Dieses Arzneimittel kann mit natriumhaltigen Lösungen zur weiteren Verwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 6.6). Dies ist in Bezug auf die Gesamtnatriummenge aus allen Quellen, welche dem Patienten verabreicht werden, zu berücksichtigen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wie bei der Verwendung von unfragmentiertem Heparin sind folgende Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nicht auszuschließen:

- Wirkungsverstärkung durch Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Acetylsalicylsäure, Vitamin K-Antagonisten, Thrombolytika, Dipyridamol, Dextrane, Phenylbutazon, Indomethacin, Sulfinpyrazon, Probenecid, Etacrynsäure i.v., Penicillin i.v. und Zytostatika.  
Da NSAR und Acetylsalicylsäure in analgetischer/entzündungshemmender Dosierung die Bildung von gefäßerweiternden Prostaglandinen vermindern und so den renalen Blutfluss und die renale Ausscheidung reduzieren, ist bei der Anwendung von Dalteparin gemeinsam mit NSAR und Acetylsalicylsäure in hoher Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz besondere Vorsicht geboten.
- Wirkungsabschwächung durch Antihistaminika, Digitalisglykoside, Tetracycline, Ascorbinsäure, Nikotinabusus und intravenöse Nitroglycerininfusion.
- Verdrängung folgender Stoffe aus der Plasma-Eiweiß-Bindung: Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepine und Bilirubin.
- Bindung basischer Medikamente, z. B. Chinin, trizyklische Antidepressiva und Abschwächung deren Wirkung.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen, soll nur mit besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweis: Patienten mit instabilen Koronargefäßerkrankungen (z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave Myokardinfarkt) sollten oral Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung erhalten, sofern nicht kontraindiziert.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Dalteparin ist nicht Plazenta-gängig. Umfassende Daten für schwangere Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaften) lassen weder ein Fehlbildungsrisiko noch eine fetale/neonatale Toxizität erkennen. Fragmin kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Zur Anwendung von Dalteparin während der Schwangerschaft liegen mehr als 2000 publizierte Fälle (Studien, Fallserien und Fallberichte) vor. Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin wurde über eine geringere Blutungsneigung und ein geringeres Frakturrisiko bei Osteoporose berichtet. Die umfangreichste prospektive Studie mit der Bezeichnung „Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity“ (ETHIG) untersuchte 810 schwangere Frauen nach einer schwangerschaftsspezifischen Risikostratifizierung (niedriges, hohes oder sehr hohes Risiko einer venösen Thromboembolie); die verabreichten Dalteparin-Tagesdosen lagen zwischen 50 und 150 IE/kg Körpergewicht (in Einzelfällen bei bis zu 200 IE/kg Körpergewicht). Zur Anwendung von niedermolekularen Heparinen während der Schwangerschaft liegen allerdings nur begrenzte Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vor.

Tierexperimentelle Studien lieferten keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Eigenschaften von Dalteparin (siehe Abschnitt 5.3).

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie etwa bei Frauen in der Perinatalphase, ist erhöhte Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei schwangeren Frauen im letzten Trimenon wurden Anti-Xa-Halbwertzeiten von 4 bis 5 Stunden für Dalteparin gemessen.

Bei schwangeren Frauen mit künstlichen Herzklappen unter antikoagulatorischen Höchstdosen von niedermolekularem Heparin wurde über ein Versagen der Therapie berichtet. Die Anwendung von Fragmin bei schwangeren Frauen mit künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht.

#### Stillzeit

Es gibt nur wenige Daten über die Ausscheidung von Dalteparin in die Muttermilch. In einer Studie an 15 stillenden Frauen, die prophylaktische Dosen von Dalteparin erhielten, wurden geringe Mengen einer Anti-Xa-Aktivität in der Muttermilch gefunden, welche einem Milch-Plasma-Verhältnis von  $< 0,025 - 0,224$  entsprachen. Da die orale Absorption von niedermolekularem Heparin extrem niedrig ist, ist eine eventuell vorhandene klinische Bedeutung für den gestillten Säugling unwahrscheinlich.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung darüber, ob ab- oder weitergestillt bzw. ob die Behandlung mit Fragmin fort- oder abgesetzt wird, sollte unter Abwägung der Vorteile des Stillens für das Kind bzw. der Fragmin-Therapie für die Mutter getroffen werden.

#### Fertilität

Die bislang vorliegenden klinischen Daten liefern keine Hinweise darauf, dass Dalteparin-Natrium die Fertilität beeinträchtigt. Im Tierversuch zeigte Dalteparin-Natrium keine Auswirkungen auf Fertilität, Kopulationsverhalten oder peri- und postnatale Entwicklung.

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

Dalteparin hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

In Abhängigkeit von der Dosierung und häufiger bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren können vermehrt Blutungen auftreten, insbesondere aus Haut, Schleimhaut, Wunden, Gastrointestinaltrakt und Urogenitaltrakt. Die meisten Blutungen sind leichter Art. Schwere Blutungen wurden ebenfalls beschrieben, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist ein Hämatom an der Injektionsstelle.

Nebenwirkungen wurden bei etwa 3% der Patienten mit prophylaktischer Behandlung beschrieben.

Die beschriebenen Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Dalteparin in Zusammenhang stehen könnten, werden in der folgenden Tabelle nach Systemorganklassen und nach folgenden Häufigkeitskategorien angeführt: *Häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *Gelegentlich* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *Selten* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *Sehr selten* ( $< 1/10000$ ); *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Häufig:* Leichte Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100000/ $\mu$ l und 150000/ $\mu$ l (kann bei Beginn der Behandlung auftreten und ist zumeist unter Behandlung reversibel).

*Nicht bekannt:* Schwere Antikörper-vermittelte Thrombozytopenie (Typ II) mit Thrombozytenwerten unter 100000/ $\mu$ l und raschem Abfall auf weniger als 50% des

Ausgangswertes innerhalb von 6 - 14 Tagen bei Nicht-Sensibilisierten bzw. wenigen Stunden bei Sensibilisierten (kann verbunden sein mit Thrombose, Thromboembolie oder Verbrauchskoagulopathie und die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins kann vermindert sein). In solchen Fällen ist Fragmin sofort abzusetzen und der Patient ist darüber zu informieren, dass bei ihm in Zukunft keine heparinhaltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeit gegenüber Dalteparin-Natrium.

*Sehr selten:* In Einzelfällen wurde anaphylaktischer Schock nach Heparin-gabe beobachtet. Dies ist besonders bei früherer Verabreichung von Dalteparin-Natrium und/oder Heparin zu beachten.

*Nicht bekannt:* Anaphylaktische Reaktionen. Allergische Erscheinungen beinhalten Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Rhinitis, Tränenfluss, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen und Blutdruckabfall.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Selten:* Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Nicht bekannt:* Intrakranielle Blutungen (einige mit tödlichem Ausgang).

#### Gefäßkrankungen

*Häufig:* Blutungen.

*Nicht bekannt:* Hypotonie, Bradykardie, Blutungen an verschiedenen Stellen (einige mit tödlichem Ausgang), zerebrale Blutungen (einige mit tödlichem Ausgang), in Einzelfällen Priapismus und Vasospasmen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Nicht bekannt:* Melaena, retroperitoneale Blutungen (einige mit tödlichem Ausgang).

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Häufig:* Vorübergehende Erhöhung der Serum-Transaminasen (SGOT/AST, SGPT/ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes, zumeist ohne Anstieg des Serum-Bilirubins (nach Absetzen der Behandlung ist der Transaminasen-Anstieg reversibel und klinisch bis auf differentialdiagnostische Überlegungen nicht bedeutsam).

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Selten:* Hautnekrose, vorübergehende Alopezie.

*Nicht bekannt:* Ausschlag, Blutungen (Haut, Schleimhaut), Petechien, Purpura.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

*Nicht bekannt:* Eine Langzeitbehandlung mit Heparin wurde mit einem Risiko für Osteoporose in Zusammenhang gebracht. Diese wurde zwar mit Dalteparin bisher nicht beobachtet, ein Risiko für Osteoporose kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Nicht bekannt:* Blutungen im Urogenitaltrakt.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Subkutane Hämatome und Schmerzen an der Injektionsstelle.

*Gelegentlich:* Lokale Gewebsreaktionen (Verhärtungen, Rötungen, allergische Reaktionen und

*Selten:* Verfärbungen) an der Injektionsstelle.  
Blutungen an der Injektionsstelle.

#### Untersuchungen

*Nicht bekannt:* Möglicher Anstieg des Thyroxins sowie reversible Kaliumretention, Verfälschung des HDL-Cholesterins, der Blutzuckerwerte und des Ergebnisses des Bromsulphalein-Tests.

#### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

*Nicht bekannt:* Spinal- und Epiduralhämatome (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Inaktivierung von Fragmin im Notfall:

Die gerinnungshemmende Wirkung von Dalteparin kann durch Protamin (1 mg) neutralisiert werden. Während die induzierte Verlängerung der Gerinnungszeit vollständig normalisiert wird, wird die Anti-Faktor Xa-Aktivität nur zu etwa 25 - 50% aufgehoben: 1 mg Protamin hebt die Wirkung von 100 IE (Anti-Faktor Xa) Dalteparin auf.

Protamin sollte jedoch nur in Notfällen eingesetzt werden und eine Überdosierung von Protamin sollte vermieden werden, da Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Heparin-Gruppe. ATC-Code: B01AB04

Fragmin ist ein durch Spaltung aus Heparin-Natrium gewonnenes niedermolekulares Heparinfragment mit einem mittleren Molekulargewicht von 6000 Dalton (im Bereich von 5600 bis 6400 Dalton) (Dalteparin-Natrium).

Fragmin besitzt eine hohe Affinität zu Antithrombin III und bildet mit diesem einen Komplex, der zu einer starken Hemmung von Faktor Xa führt. Ebenso werden Faktor XIIa und Kallikrein gehemmt. Wenig beeinflusst werden durch Fragmin dagegen Thrombin und die Faktoren IXa und XIa. So ist die Hemmwirkung von Fragmin auf den Faktor Xa stärker als die Beeinflussung der aPTT. Dieser selektive Wirkungsmechanismus lässt ein günstigeres Verhältnis von antithrombotischer Wirksamkeit und Blutungsrisiko als unter herkömmlichem Heparin erwarten, bei dem im allgemeinen ein Verhältnis von Anti-Faktor Xa zu aPTT-Aktivität von 1:1 beobachtet wird. Die Thrombozytenfunktion wird im Gegensatz zu Standardheparin durch Fragmin wesentlich weniger beeinflusst. Die durch herkömmliches

Heparin provozierte Plättchenfaktor-4-Freisetzung ist in Gegenwart von Fragmin deutlich geringer ausgeprägt. Außerdem hat Fragmin praktisch keinen Einfluss auf die Thrombozytenadhäsion und -aggregation.

Ein weiterer Unterschied besteht im Hinblick auf die lipolytische Wirkung. Die Heparin-induzierte Steigerung der Lipoproteinlipaseaktivität und damit der Anstieg freier Fettsäuren sind nach Gabe von Fragmin geringer ausgeprägt.

In einer großangelegten internationalen randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie namens PROTECT (PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial) wurde die thromboprophylaktische Wirkung von Dalteparin 5000 IE einmal täglich mit der von unfraktioniertem Heparin 5000 IE zweimal täglich bei 3746 schwer kranken nicht chirurgischen (76%) und chirurgischen Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 3 Tagen in der Intensivstation versorgt wurden, untersucht. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer im Rahmen des periodisch durchgeführten Kompressionsultraschalls diagnostizierten proximalen tiefen Beinvenenthrombose (DVT). Etwa 90% der Patienten benötigten eine mechanische Beatmung. Eine Behandlung mit der Prüfmedikation war für die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation über einen Zeitraum von maximal 90 Tagen erlaubt. Die mediane Studiendauer in beiden Gruppen betrug 7 Tage (Interquartilsbreite, 4 bis 12 Tage). Die Beurteilung allfälliger Thrombose- bzw. Blutungsereignisse erfolgte in verblindeter Form.

Hinsichtlich einer proximalen DVT in den Beinen war zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellbar (5,1% in der Dalteparin-Gruppe und 5,8% in der mit unfraktioniertem Heparin behandelten Gruppe, Risikoquotient 0,92 [95%-Konfidenzintervall: 0,68 bis 1,23];  $P = 0,57$ ).

Eine signifikante Risikoreduktion von 49% wurde beim sekundären Endpunkt Lungenembolie unter Dalteparin gesehen (absoluter Unterschied 1,0% [95%-Konfidenzintervall: 0,30 bis 0,88];  $P = 0,01$ ).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen lagen hinsichtlich der Raten schwerer Blutungen (Risikoquotient 1,00 [95%-Konfidenzintervall: 0,75 bis 1,34];  $P = 0,98$ ) oder in Bezug auf Todesfälle im Krankenhaus (Risikoquotient 0,92 [95%-Konfidenzintervall: 0,80 bis 1,05];  $P = 0,21$ ) vor.

Parrot Studie (A6301091): Eine Phase-IIIb Open-Label-Studie an Erwachsenen im Alter von 18 bis 85 Jahren, um bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Behandlung zur Vorbeugung von Blutgerinnseln innerhalb des extrakorporalen Systems während Hämodialyseverfahren zu optimieren.

### Studiendemographie und Studiendesign

Diagnose	Dalteparin Dosierung, Verabreichungsweg und Dauer	Studienteilnehmer
Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium mit Bedarf von 3 oder 4 Hämodialysen (über 4 Stunden oder weniger) pro Woche, ohne zusätzlich bekannte Blutungsrisiken	5000 IE Single-Bolus Dosis zu Beginn der Behandlung verabreicht auf der arteriellen Seite des Dialysegeräts. Nach Ermessen des Untersuchenden konnte diese Dosis in Inkrementen/Dekrementen von 500 bzw. 1000 IE angepasst werden. Kriterien für eine Dosierungsanpassung waren das Auftreten von Grad 3 oder Grad 4 Blutgerinnseln, kleinere Blutungen während der Hämodialyse oder zwischen den Hämodialyse-Behandlungen, verlängerte Zugriffskomprimierungszeit (> 10 Minuten) oder andere klinische Ereignisse. Studiendauer maximal über 20 Hämodialyse-Behandlungen.	152 Patienten eingeschlossen und behandelt  Geschlecht: 106 Männer, 46 Frauen

Der mittlere Anteil erfolgreicher Hämodialyse-Behandlungen (definiert als eine Hämodialyse, die wie geplant abgeschlossen wurde, ohne dass ein vorzeitiger Abbruch aufgrund von Gerinnung im Hämodialysekreislauf erforderlich war) betrug 99,9% (2774 von 2776 auswertbaren Hämodialyse-Behandlungen; 50 Hämodialyse-Behandlungen wurden von der Analyse ausgeschlossen, weil die Wirkung von Dalteparin nicht beurteilt werden konnte) mit einem 95% CI von 99,7 – 100%. Keine Hämodialyse-Behandlung wurde aufgrund eines Blutungsereignisses vorzeitig abgebrochen.

Bei Patienten, die mindestens eine Hämodialyse-Behandlung abgeschlossen hatten, wurde die Dalteparin-Dosis für 79 (52,3%) Patienten angepasst, und 72 (47,7%) Patienten erhielten bei allen Hämodialyse Behandlungen die Standarddosis von 5000 IE pro Hämodialyse-Behandlung.

Es gab keine Hinweise auf eine Bioakkumulation von Anti-Xa-Serumspiegeln. Nur bei 2 Patienten lag der Wert vor der Hämodialyse-Behandlung über dem Schwellenwert von  $< 0,4$  IE/ml bei der zehnten Hämodialyse-Behandlung, diese Schwellenwertüberschreitung war jedoch bei der Hämodialyse-Behandlung 20 nicht mehr gegeben.

### Kinder und Jugendliche

#### *Behandlung der symptomatischen venösen Thromboembolie (VTE) bei pädiatrischen Patienten*

In einer offenen, multizentrischen klinischen Phase-2-Studie wurden 38 pädiatrische Patienten mit objektiv diagnostizierter, akuter tiefen Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE) untersucht. Die Patienten (24 männliche; 14 weibliche) repräsentierten 5 Altersgruppen, sowohl mit Krebs ( $n = 26$ ) als auch ohne Krebs ( $n = 12$ ). Insgesamt beendeten 26 Patienten die Studie und 12 brachen die Studie vorzeitig ab (4 aufgrund von Nebenwirkungen, 3 Patienten zogen die Einwilligung zurück und 5 aus anderen Gründen). Die Patienten wurden zweimal täglich bis zu 3 Monate lang mit Dalteparin behandelt, wobei die Anfangsdosen sowohl nach Alter als auch Gewicht berechnet wurden und die Dosisanpassung schrittweise mit 25 IE/kg erfolgte. Die Wirksamkeit der Behandlung in Bezug auf Regression, Progression, Auflösung oder keine Änderung der klassifizierten VTE wurde durch bildgebende Verfahren beim Screening und am Ende der Studie (EOS) bewertet.

Nach Abschluss der Studie ( $n = 34$ ) erfolgte eine Auflösung der klassifizierten VTE bei 21 Patienten (61,8%), bei 7 Patienten (20,6%) zeigte sich eine Regression und 2 Patienten (5,9%) zeigten keine Veränderung. Eine Progression zeigte sich bei keinem Patienten. 4 Patienten (11,8%) lieferten keine Daten für diese Studie. Darüber hinaus trat während der Studie bei einem Patienten (2,9%) eine neue VTE auf. Die medianen Dosen von Dalteparin (IE/kg), die erforderlich sind, um einen therapeutischen Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel (0,5 bis 1,0 IE/ml) während des 7-tägigen Dosisanpassungszeitraums zu erreichen, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Therapeutische Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel (0,5 bis 1,0 IE/ml) wurden durchschnittlich innerhalb von 2,6 Tagen erreicht. Zu den Blutungsereignissen bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten ( $n = 38$ ), gehörten sowohl ein schwerwiegendes Blutungsereignis (2,6%) und keine klinisch relevanten größeren Blutungsereignisse (0%), als auch 16 leichte Blutungsereignisse (42,1%). 14 Patienten (36,8%) hatten keine Blutungsereignisse.

Mediane Erhaltungsdosen von Dalteparin (IE/kg) nach Dosisanpassung (unter Verwendung von 25 IE/kg-Schritten) in Verbindung mit dem therapeutischen Anti-Faktor-Xa-Spiegel (0,5 bis 1,0 IE/ml) nach Alterskohorte ( $n = 34$ )

Alterskohorte	n	Mediane Dosis (IE/kg)
0 bis $< 8$ Wochen	0	-
$\geq 8$ Wochen bis $< 2$ Jahre	2	208
$\geq 2$ Jahre bis $< 8$ Jahre	8	128
$\geq 8$ Jahre bis $< 12$ Jahre	7	125
$\geq 12$ Jahre bis $< 19$ Jahre	17	117

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten und kontrollierten klinischen Studie wurde die Dauer der Thrombotherapie bei 18 Kindern (0 bis 21 Jahre), die zweimal täglich mit Dalteparin als Antikoagulans behandelt wurden, untersucht und die Dalteparin-Dosis pro Kilogramm bestimmt die erforderlich ist, um einen Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel von 0,5 bis 1,0 IE/ml 4 bis 6 Stunden nach der Anwendung zu erreichen. Folgende Altersgruppen wurden vorab spezifiziert: Säuglinge  $< 12$  Monate, Kinder 1 bis  $< 13$  Jahren sowie Jugendliche 13 bis  $< 21$  Jahren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten entsprechend der Altersgruppen folgende mediane therapeutische Dosen (Dosisbereiche): Säuglinge ( $n = 3$ ), 180 IE/kg (146 bis 181 IE/kg); Kinder ( $n = 7$ ), 125 IE/kg (101 bis 175 IE/kg); und Jugendliche ( $n = 8$ ), 100 IE/kg (91 bis 163 IE/kg).

In einer retrospektiven Analyse wurden sowohl die klinischen als auch die Laborergebnisse der prophylaktischen und therapeutischen Anwendung von Dalteparin bei Kindern (0 bis 18 Jahre alt) für die VTE-Behandlung vom 1. Dezember 2000 bis zum 31. Dezember 2011 in einer einzigen Einrichtung (Mayo Clinic) untersucht.

Die Behandlungsdaten für insgesamt 166 Patienten wurden überprüft, darunter erhielten 116 Patienten die prophylaktischen Dosen von Dalteparin und 50 Patienten die therapeutischen Dosen. Unter den 50 Patienten, die therapeutische Dosen erhielten, befanden sich 13 Patienten mit einem Alter unter einem Jahr und 21 Patienten mit malignen Erkrankungen.

Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einem Alter unter einem Jahr eine signifikant höhere gewichtsabhängige Dosis im Vergleich zu Kindern (1 bis 10 Jahre) oder Jugendlichen (> 10 bis 18 Jahre) benötigten, um einen therapeutischen Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel zu erreichen (mittlere Dosisseinheiten/kg/Tag 396,6 gegenüber 236,7 bzw. 178,8,  $p < 0,0001$ ).

Von den 50 in dieser retrospektiven Studie behandelten Kindern waren 17 Kinder unter 2 Jahren (Durchschnittsalter 6 Monate; 10/17 männlich). Die meisten Kinder (12/17) erhielten zweimal täglich eine mittlere Dalteparin-Anfangsdosis von 151 I.E./kg; (Bereich 85 – 174 I.E./kg); 5 Kleinkinder erhielten nur einmal täglich eine ähnliche Dosis. Die 17 Kinder wurden 1 bis 3 Monate (Median 2 Monate) behandelt und die VTE ging bei 82 % zurück; bei keinem traten Blutungskomplikationen oder Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Dalteparin auf.

#### *Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei pädiatrischen Patienten*

In einer prospektiven Studie (Nohe et al., 1999) 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 (32 männliche, 16 weibliche; Frühgeborene (> 31 Wochen) und bis zum 18. Lebensjahr) untersucht. 8 Kinder mit Risikofaktoren für Thrombose (Adipositas, Protein-C-Mangel, Karzinom) erhielten Dalteparin zur Immobilisierungsprophylaxe und zwei Kinder für "Hochrisiko"-Prophylaxe nach einer Herzoperation (Gruppe I). 36 Kinder erhielten Dalteparin therapeutisch nach arteriellen oder venösen thromboembolischen Ereignissen (Gruppen II-IV). In der Therapiegruppe wurden 8/36 Kinder (22%) nach erfolgreicher thrombolytischer Therapie mit Dalteparin zur Reokklusionsprophylaxe behandelt (Gruppe II). 5/36 Kindern (14%) wurden nach unterlegener fehlgeschlagener thrombolytischer Therapie mit rtPA oder Urokinase und 23/36 Kinder (64%) wurden als primäre antithrombotische Therapie aufgrund von Kontraindikationen für Thrombolysen (Gruppe IV) mit Dalteparin behandelt.

In dieser Studie benötigten 10 Patienten, die Dalteparin zur Thromboseprophylaxe erhielten, eine Erhaltungsdosis von  $95 \pm 52$  IE/kg subkutan (s.c.) einmal täglich über eine Dauer von 3 bis 6 Monaten, um einen Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel von 0,2 bis 0,4 IE/ml zu erreichen. Bei den 10 Patienten, die Dalteparin zur Thromboseprophylaxe erhielten, traten keine thromboembolischen Ereignisse auf.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Halbwertszeit nach i.v. Injektion beträgt 2 Stunden und ist daher etwa doppelt so lang wie die von Heparin.

Nach subkutaner Injektion von Fragmin wird ein maximaler Serumspiegel (gemessen als Anti-Faktor Xa-Aktivität) nach 4 Stunden erreicht.

Nach subkutaner Injektion beträgt die Halbwertszeit von Fragmin  $228 \pm 40$  Minuten und damit ca. das Doppelte der Halbwertszeit von unfragmentiertem Heparin.

Die absolute Bioverfügbarkeit, gemessen als Anti-Faktor Xa-Aktivität bei gesunden Probanden betrug  $87 \pm 6\%$  und damit ca. das Neunfache der Bioverfügbarkeit herkömmlichen Heparins. Die Erhöhung der Dosis von 2500 IE auf 10000 IE hatte einen allgemeinen Anstieg der Anti-Faktor Xa AUC zur Folge, die proportional um etwa ein Drittel erhöht war.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen für die Dalteparin Anti-Faktor Xa-Aktivität betrug 40 – 60 ml/kg.

### Biotransformation

Nach i.v. Gaben von 40 IE/kg und 60 IE/kg betrug die terminale Halbwertszeit  $2,1 \pm 0,3$  bzw.  $2,3 \pm 0,4$  Stunden. Nach subkutaner Gabe wurden längere Halbwertszeiten (3 – 5 Stunden) beobachtet, was möglicherweise auf die verzögerte Resorption zurückzuführen ist.

Die Metabolisierung von Dalteparin-Natrium findet zu einem großen Teil im retikuloendothelialen System innerhalb der Leber, der Nieren, der Milz und der Lunge statt. Jedoch können die niedermolekularen Heparine auch in geringer Rate unmetabolisiert mit dem Urin ausgeschieden werden. Dalteparin-Natrium besitzt eine hohe Bindungskapazität an Antithrombin III. Untersuchungsergebnisse über Bindungen an andere Plasmaproteine liegen bisher nicht vor.

### Elimination

Die Elimination von Dalteparin-Natrium erfolgt in erster Linie über den Urin. Nur ein minimaler Anteil wird in den Fäzes gefunden. Die biologische Aktivität der renal ausgeschiedenen Fragmente ist jedoch nicht ausreichend charakterisiert. Im Urin wird weniger als 5% der Anti-Xa-Aktivität wiedergefunden. Die Serum-Clearance Werte von Dalteparin Anti-Faktor Xa IE betragen bei gesunden Probanden nach einmaligen i.v. Bolusgaben von 30 und 120 Anti-Faktor Xa IE/kg im Mittel  $24,6 \pm 5,4$  bzw.  $15,6 \pm 2,4$  ml/h/kg. Die entsprechenden Eliminationshalbwertszeiten betragen  $1,47 \pm 0,3$  bzw.  $2,5 \pm 0,3$  Stunden.

### Hämodialyse

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigt sich eine längere Halbwertszeit. Bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz betrug die mittlere terminale Halbwertszeit der Anti-Faktor Xa-Aktivität nach einer i.v. Einzelgabe von 5000 IE Dalteparin  $5,7 \pm 2,0$  Stunden, d.h. wesentlich länger, als die bei gesunden Probanden beobachteten Werte. Bei dieser Patientengruppe kann daher eine größere Anreicherung vorausgesetzt werden.

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik einer zweimal täglichen subkutanen Anwendung von Dalteparin, gemessen als Plasma-Anti-Faktor-Xa-Aktivität, wurde bei 89 pädiatrischen Patienten, mit oder ohne Krebs, aus zwei klinischen Studien und einer Beobachtungsstudie charakterisiert. Die Pharmakokinetik von Dalteparin wurde durch ein Ein-Kompartiment-Modell mit linearer Resorption und Elimination beschrieben. Die pharmakokinetischen Parameter sind in folgender Tabelle dargestellt. Nach der Korrektur des Körpergewichts nahm die Clearance (Cl/F) mit zunehmendem Alter ab, während das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_d/F$ ) ähnlich blieb. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nahm mit dem Alter zu.

#### Pharmakokinetische Parameter von Dalteparin bei Kindern und Jugendlichen

Parameter	Geburt bis < 8 Wochen	≥ 8 Wochen bis < 2 Jahren	≥ 2 Jahre bis < 8 Jahren	≥ 8 Jahre bis < 12 Jahren	≥ 12 Jahre bis < 19 Jahren
Patientenanzahl (n)	6	13	14	11	45
Durchschnittsalter (Bereich) [Jahre]	0,06 (0,04 bis 0,14)	0,5 (0,2 bis 1,91)	4,47 (2,01 bis 7,6)	9,62 (8,01 bis 10,5)	15,9 (12,0 bis 19,5)
Abgeleiteter Mittelwert (SD) Cl/F [ml/h/kg]	55,8 (3,91)	40,4 (8,49)	26,7 (4,75)	22,4 (3,40)	18,8 (3,01)
Abgeleiteter Mittelwert (SD) $V_d/F$ [ml/kg]	181 (15,3)	175 (55,3)	160 (25,6)	165 (27,3)	171 (38,9)
Abgeleiteter Mittelwert (SD) $t_{1/2\beta}$ [h]	2,25 (0,173)	3,02 (0,688)	4,27 (1,05)	5,11 (0,509)	6,28 (0,937)

Cl = Clearance; F = Absolute Bioverfügbarkeit; SD = Standardabweichung;  
 $t_{1/2\beta}$  = Eliminationshalbwertszeit;  $V_d$  = Verteilungsvolumen

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit



Die Ergebnisse der präklinischen Studien zeigten keinerlei Organtoxizität, unabhängig von der Verabreichungsart, Dosis oder Behandlungsdauer. Mutagene Wirkungen traten nicht auf. Es wurden keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen und keine Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit oder peri- und postnatale Entwicklung gesehen. Langzeit-Studien an Tieren zum kanzerogenen Potential von Dalteparin liegen nicht vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer den in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Fragmin 10000 IE/1 ml Ampullen verdünnt mit Kochsalzlösung (9 mg/ml) oder Glucoselösung (50 mg/ml) auf eine Konzentration von 2500 IE/ml: Chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 20°C nachgewiesen bei Lagerung in einer Polypropylenspritze oder einer Glasflasche.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Benutzers.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über Raumtemperatur (25°C) lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 Ampullen aus Glas, Typ I zu 1 ml

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Wenn eine Verdünnung auf eine Konzentration von 2500 IE/ml erforderlich ist, kann Fragmin mit Kochsalzlösung (9 mg/ml) oder Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) in Glasflaschen und Plastikbehältnissen verdünnt werden. Siehe Verdünnungstabelle in Abschnitt 4.2.

Es wird empfohlen, die Lösung nach dem Verdünnen sofort zu verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

Nur klare farblose bis gelbliche Lösungen verwenden.

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

Umfassende Anweisungen zur Verabreichung von Fragmin finden Sie in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-18732

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Juli 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

06/2022

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig