

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Fragmin® 25000 IE/1 ml - Durchstichflasche

Wirkstoff: Dalteparin-Natrium

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Fragmin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fragmin beachten?
3. Wie ist Fragmin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fragmin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Fragmin und wofür wird es angewendet?

Fragmin ist ein durch Spaltung aus hochmolekularem Heparin gewonnenes niedermolekulares Heparin-Buchstück (Dalteparin-Natrium). Fragmin beeinflusst den Ablauf der Blutgerinnung. Es verhindert die Entstehung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in den Blutgefäßen. Im Vergleich zum herkömmlichen Heparin besitzt Fragmin eine stark gerinnungshemmende Wirkung bei gleichzeitig verringertem Nebenwirkungsrisiko.

Es wird angewendet

- zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (Blutgerinnsel in den tief liegenden Venen) sowie zur langfristigen Vorbeugung des Wiederauftretens venöser Thrombosen und/oder Lungenembolien (Blutgerinnsel in den Lungengefäßen) bei Krebspatienten.
- zur Gerinnungshemmung bei Hämodialyse („Blutwäsche“) und Hämofiltration (Ersatz des Wasseranteils des Blutes durch eine Elektrolytlösung).
- zur Vorbeugung der Entwicklung von Blutgerinnseln (Thrombosen) – vor und nach chirurgischen Eingriffen.
- zur Vorbeugung der Entstehung von Thrombosen bei Patienten, die wegen einer akuten Erkrankung in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind.
- zur Behandlung von instabilen Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (z.B. instabile Angina pectoris, bestimmte Formen des Herzmyokardinfarkts).

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fragmin beachten?

**Fragmin darf nicht angewendet werden,**

- wenn bei Ihnen eine Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Dalteparin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels, andere niedermolekulare Heparine und/oder Heparin oder gegen Produkte aus Schweinefleisch bekannt ist.
- wenn bei Ihnen eine durch Heparin ausgelöste Thrombozytopenie (zu niedrige Anzahl von Blutplättchen) bekannt ist oder vermutet wird.
- Schwangere, die mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, dürfen während der Geburt auf keinen Fall eine Betäubung im Rückenmark (Kreuzstich) bekommen (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Bei Patienten mit schweren, dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen muss der behandelnde Arzt entscheiden, ob bei den nachstehenden Gegenanzeigen Fragmin angewendet werden darf:

- bei Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, Augen- und/oder Ohrenoperationen.
- bei Blutungen im Gehirn, im Augennieren oder aktuellen, aktiven Blutungen in anderen Organen.
- bei Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose.
- bei schweren Störungen der Blutgerinnung sowie bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen, z.B. Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Leber-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, stark verminderte Blutplättchenzahl, übermäßig starke Menstruationsblutung.
- bei Erkrankungen mit Verdacht auf eine Funktionsstörung des Gefäßsystems, z.B. Magen- und/oder Darmgeschwüre, unkontrollierter schwerer Bluthochdruck, mit Blutung einhergehender Schlaganfall, krankhafte Ausbuchtungen an der Hirnarterienwand, Erkrankungen der Augennetzhaut, Glaskörperblutungen, Entzündung der Herzinnenhaut (mit oder ohne Sepsis), drohende Fehlgeburt.

Vorsicht ist geboten bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Benzylalkohol.

Wegen des Gehaltes an Benzylalkohol darf Fragmin 25000 IE/1 ml nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden (siehe „**Schwangerschaft und Stillzeit**“, „**Fragmin enthält Benzylalkohol**“ und „**Was Fragmin enthält**“).

**Fragmin sollte nicht angewendet werden,**

- wenn Sie Nieren- und Harnleitersteine haben.
- bei chronischem Alkoholismus wegen der möglichen erhöhten Blutungsneigung.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt vor der Anwendung von Fragmin weiß,

- wenn bei Ihnen der Verdacht auf einen bösartigen Tumor mit Blutungsneigung besteht.
- wenn bei Ihnen eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung besteht oder wenn Sie ein Magen/Zwölffingerdarmgeschwür in der Krankengeschichte haben.
- wenn bei Ihnen ein Mangel an Blutplättchen oder eine Störung der Blutplättchenfunktion besteht oder wenn Sie an nicht ausreichend behandeltem Bluthochdruck oder an einer Netzhauterkrankung infolge von Bluthochdruck oder Diabetes mellitus leiden.
- wenn Sie gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen, oder ein Risikopatient sind (z.B. bei Diabetes mellitus, stoffwechselbedingter Übersäuerung des Blutes, eingeschränkter Nierenfunktion oder chronischem Nierenversagen) wird Ihr Arzt die Serum-Kaliumwerte kontrollieren.
- wenn Sie gleichzeitig mit oralen gerinnungshemmenden Arzneimitteln (wie z.B. Marcoumar) und/oder mit Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin) behandelt werden (siehe „**Anwendung von Fragmin zusammen mit anderen Arzneimitteln**“).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an anderen Krankheiten leiden, eine Heparinallergie oder andere Allergien haben, eine chronische oder akute Hämodialyse („Blutwäsche“) erhalten oder andere Medikamente nehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein.
- Wenn bei Ihnen eine Operation mit Kreuzstich (Epidural- oder Spinalanästhesie) geplant ist, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren wenn Sie danach eine der folgenden Beschwerden bei sich feststellen: Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Ausfälle (Gefühllosigkeit und Schwäche in den unteren Gliedmaßen) sowie Darm- oder Blasenfunktionsstörungen.
- Zur Anwendung von Fragmin bei der Vorbeugung von Klappenthrombosen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen liegen keine umfangreichen Erfahrungen vor. Die Anwendung von Fragmin kann daher für diesen Zweck nicht empfohlen werden.
- Erste Anzeichen von Nebenwirkungen, insbesondere Blutungen, sollten Sie sofort Ihrem Arzt melden. Eine höhere Blutungsneigung durch dieses niedermolekulare Heparin kann bei Patienten über 80 Jahre auftreten.

- Besondere Vorsicht ist in den ersten 36 Stunden nach der Geburt geboten.
- Wenn Sie erhöhten Blutdruck haben, muss er laufend kontrolliert werden.
- Die vom Arzt angeordneten regelmäßigen Kontrollen der Blutplättchen sind unbedingt einzuhalten. Bei starkem Absinken der Blutplättchenzahl wird Ihr Arzt die Behandlung abbrechen und Sie darüber informieren, ob Sie zu einem späteren Zeitpunkt eine weitere Behandlung mit Fragmin oder anderen Heparinen erhalten dürfen.
- Nach längerer Anwendung von Heparin könnte ein Risiko für eine Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose) bestehen. Dies wurde zwar mit Dalteparin bisher nicht beobachtet, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Dosierungsempfehlungen bei Kindern basieren auf klinischen Erfahrungen. Aus klinischen Studien liegen nur begrenzte Daten vor, die Ihrem Arzt bei der Abschätzung der Dosierung von Fragmin helfen könnten.

### **Anwendung von Fragmin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

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

Wirkungsverstärkung durch bestimmte schmerzstillende und entzündungshemmende Arzneimittel (z.B. Aspirin), gerinnungshemmende Arzneimittel, Rheumapräparate (Phenylbutazon, Indomethacin), andere gerinnungshemmende Mittel (z.B. Marcoumar), die Blutgefäße erweiternde Mittel (Dipyridamol), Plasmaersatzmittel (Dextrane), Arzneimittel gegen erhöhten Harnsäurespiegel bei Gicht (Sulfinpyrazon, Probenecid), intravenös verabreichte Arzneimittel für die Entwässerung (Etacrynsäure), intravenös verabreichte Antibiotika (Penicillin) und Arzneimittel gegen Tumorerkrankungen.

Wirkungsabschwächung durch die Einnahme von Arzneimittel gegen Allergien (Antihistaminika), bestimmte intravenös verabreichte Arzneimittel gegen Herzerkrankungen (Nitroglycerininfusion), digitalishaltige Herzmedikamente, bestimmte Antibiotika (Tetracycline), Vitamin-C Präparate und Nikotinmissbrauch.

Wirkungsabschwächung von Chinin und bestimmten Arzneimitteln gegen Depressionen (trizyklischen Antidepressiva).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen, soll nur mit besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen (siehe „**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**“).

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

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Umfassende Erfahrungen bei schwangeren Frauen lassen kein Fehlbildungsrisiko erkennen. Fragmin kann während der Schwangerschaft angewendet werden, Ihr Arzt wird allerdings den Nutzen für Sie gegen das Risiko für das ungeborene Kind abwägen und entscheiden, ob Sie mit Fragmin behandelt werden dürfen.

Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin wurde über eine geringere Blutungsneigung und ein geringeres Knochenbruchrisiko bei Osteoporose (Verminderung der Knochenmasse) berichtet.

In Untersuchungen an Tieren ergab sich kein Hinweis auf eine Schädigung des Fötus.

Wenn Sie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, dürfen Sie während der Geburt auf keinen Fall eine Betäubung im Rückenmark (Kreuzstich) bekommen. Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie etwa bei Frauen während der letzten Phase der Schwangerschaft, ist erhöhte Vorsicht geboten.

Bei Frühgeborenen wurde die Anwendung von Arzneimitteln, die Benzylalkohol als Konservierungsmittel enthalten, mit einem lebensbedrohlichen „Gasping Syndrome“ in Verbindung gebracht. Da Benzylalkohol die Plazenta passieren kann, sollte während der Schwangerschaft Fragmin ohne Konservierungsmittel angewendet werden (siehe „**Fragmin darf nicht angewendet werden, ...**“, „**Fragmin enthält Benzylalkohol**“ und „**Was Fragmin enthält**“).

Bei schwangeren Frauen mit künstlichen Herzklappen unter Anwendung von gerinnungshemmenden 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.

Dalteparin-Natrium geht in geringen Mengen in die Muttermilch über, jedoch erscheint ein gerinnungshemmender Effekt auf den 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, wird Ihr Arzt unter Abwägung der Vorteile des Stillens für das Kind bzw. der Fragmin-Therapie für die Mutter treffen.

Die bislang vorliegenden klinischen Daten liefern keine Hinweise darauf, dass Dalteparin-Natrium die Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

#### **Fragmin enthält Benzylalkohol**

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol als Konservierungsmittel und darf nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

### **3. Wie ist Fragmin anzuwenden?**

Fragmin wird angewendet zur intravenösen Injektion und Infusion und zur subkutanen Injektion (unter die Haut) durch medizinisches Fachpersonal.

Diese Darreichungsform ist nicht für die Anwendung durch den Patienten vorgesehen.

Die subkutane Injektion sollte in eine von zwei Fingern geformte Hautfalte der vorderen oder seitlichen Bauchwand erfolgen. Die Nadel senkrecht bis zum Kolben in die Bauchfalte einführen. Langsam injizieren. Die Hautfalte darf während der Injektion nicht gelockert werden.

Für die subkutane Selbstinjektion (unter die Haut) steht Ihnen Fragmin auch als Fertigspritze in verschiedenen Stärken zur Verfügung.

Verwenden Sie nur klare farblose bis gelbliche Lösungen.

Die Dosierung und Dauer der Behandlung wird von Ihrem Arzt sorgfältig auf Sie abgestimmt. Im Allgemeinen werden folgende Dosierungen empfohlen:

#### **A. Behandlung tiefer Venenthrombosen (Blutgerinnsel in den tief liegenden Venen) sowie langfristige Vorbeugung des Wiederauftretens venöser Thrombosen und/oder Lungenembolien (Blutgerinnsel in den Lungengefäßen) bei Krebspatienten**

##### A-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 gerinnungshemmende Behandlung mit oralen Präparaten soll die gleichzeitige Gabe von Fragmin und oralem Gerinnungshemmer so lange durchgeführt werden, bis die Laborwerte (INR bzw. Prothrombinzeit/Quick-Wert) im Normbereich liegen.

### A-2 Langfristige Vorbeugung 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

### **B. Gerinnungshemmung bei Hämodialyse („Blutwäsche“) und Hämofiltration (Ersatz des Wasseranteils des Blutes durch eine Elektrolytlösung)**

⇒ Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko

Bolusinjektion i.v. von 30 - 40 IE Fragmin/kg KG, anschließende Infusion von 10 - 15 IE Fragmin/kg KG/Stunde.

Bei einer Hämodialyse/Hämofiltration, die bis zu 4 Stunden dauert, kann auch eine Bolus i.v.-Injektion von 5000 IE verabreicht werden.

Die Anti-Faktor Xa-Spiegel im Plasma sollen im Bereich von 0,5 - 1,0 IE/ml liegen.

⇒ 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.

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.

### C. Vorbeugung von Thrombosen (Blutgerinnsel)

#### Patienten mit mäßigem Risiko

Am Operationstag: 2 Stunden vor der Operation 2500 IE Fragmin subkutan (= 1 Fertigspritze Fragmin 2500 IE).

An den Tagen nach der Operation: einmal täglich morgens 2500 IE Fragmin s.c. (= 1 Fertigspritze Fragmin 2500 IE).

#### Patienten mit erhöhtem Risiko (wie z.B. bei Hüftgelenksersatz, in der Onkologie)

Am Operationstag: 2 Stunden vor der Operation und 12 Stunden nach der Operation jeweils 2500 IE Fragmin subkutan (= 1 Fertigspritze Fragmin 2500 IE).

An den Tagen nach der Operation: einmal täglich morgens 5000 IE Fragmin subkutan.

Andernfalls kann Fragmin 5000 IE subkutan am Abend vor dem Eingriff und an den folgenden Abenden verabreicht werden.

*Dauer der Anwendung:* Bis zur vollen Wiederherstellung des Patienten, üblicherweise zwischen 7 und 10 Tagen.

#### Verlängerte Vorbeugung, z.B. in der Orthopädie (bei Hüftgelenksersatz)

Die Behandlung mit Fragmin wird nach der Operation für 5 Wochen fortgesetzt, wobei eines der folgenden Behandlungsregime eingesetzt werden sollte:

Zeitpunkt der ersten Fragmin-Gabe	Fragmin-Dosis (subkutan)			
	10 - 14 Stunden vor der Operation	innerhalb von 2 Stunden vor der Operation	4 - 8 Stunden nach der Operation	postoperative Behandlung
Behandlungsbeginn vor der Operation (am Operationstag)	...	2500 IE	2500 IE	5000 IE täglich
Behandlungsbeginn vor der Operation (am Abend vor der Operation)	5000 IE	...	5000 IE	5000 IE täglich
Behandlungsbeginn nach der Operation	...	...	2500 IE	5000 IE täglich

### D. Thrombose-Vorbeugung bei Patienten mit eingeschränkter Beweglichkeit

Die empfohlene Dosierung bei Patienten mit anhaltender eingeschränkter Beweglichkeit beträgt 5000 IE Fragmin (= 1 Fertigspritze Fragmin 5000 IE) subkutan (unter die Haut gespritzt), einmal täglich, in der Regel 12 bis 14 Tage lang oder länger. Eine Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung ist in der Regel nicht erforderlich.

### E. Behandlung instabiler Erkrankungen der Herzkranzgefäße (z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave-Herzmuskelinfarkt)

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

Als Behandlungsdauer werden 5 - 8 Tage empfohlen.

Bei Patienten, die vor einem chirurgischen Eingriff an Herzkranzgefäßen stehen (z.B. Bypass-Operation), wird eine Verabreichung von Fragmin bis zum Tag der Operation empfohlen (PTCA oder CABG). Nach anfänglicher Stabilisierung für 5 - 7 Tage mit einer körperrgewichtsadaptierten 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 Nierenfunktionsstörung*

Wenn Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung haben, wird Ihr Arzt die Fragmin-Dosis auf der Basis spezieller Gerinnungstests (Anti-Faktor Xa Spiegel) so anpassen, dass die bestmögliche gerinnungshemmende Wirkung beim kleinstmöglichen Blutungsrisiko sichergestellt werden kann.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

Die Dosis orientiert sich am Alter und Körpergewicht des Kindes. Jüngere Kinder können dabei pro kg Körpergewicht geringfügig höhere Fragmin-Dosierungen benötigen als Erwachsene. Ihr Arzt wird die richtige Dosis festlegen. Während der Behandlung werden Blutproben durch medizinisches Fachpersonal abgenommen, um die Wirkung von Fragmin zu kontrollieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

In Abhängigkeit von der Dosierung und häufiger bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren können vermehrt Blutungen auftreten, insbesondere aus Haut, Schleimhaut, Wunden, Magen-Darm-Trakt und im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane. Die meisten Blutungen sind leichter Art. Schwere Blutungen wurden ebenfalls beschrieben, diese können in Einzelfällen tödlich verlaufen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist ein Bluterguss (Hämatom) an der Injektionsstelle.

Zur Einteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet:

*Häufig:* 1 bis 10 Behandelte von 100

*Gelegentlich:* 1 bis 10 Behandelte von 1000

*Selten:* 1 bis 10 Behandelte von 10000

*Sehr selten:* Weniger als 1 Behandelte von 10000

*Nicht bekannt:* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### **Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems**

*Häufig:* Leichte vorübergehende Verringerung der Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) zu Beginn der Behandlung. Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor und die Behandlung kann fortgeführt werden.

*Nicht bekannt:* Allergisch bedingte schwere Thrombozytopenie, welche mit arteriellen und venösen Thrombosen verbunden sein kann und die blutgerinnungshemmende Wirkung von Heparin vermindern kann. Wenn bei Ihnen diese Form der Verringerung der Blutplättchenzahl auftritt, dürfen Sie auch in Zukunft nie mehr mit einem heparinhaltigen Präparat behandelt werden (siehe „**Fragmin darf nicht angewendet werden, ...**“).

### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeit gegenüber Dalteparin-Natrium.

*Sehr selten:* In Einzelfällen wurde ein allergischer Schock beobachtet.

*Nicht bekannt:* Allergische Reaktionen. Allergische Erscheinungen umfassen Anzeichen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Schnupfen, Tränenfluss, Nesselausschlag, Erbrechen, Jucken, Atemnot, Bronchialkrampf und Blutdruckabfall. Das Konservierungsmittel Benzylalkohol kann bei Kleinkindern und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen.

### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Selten:* Unterfunktion der Nebenniere mit erhöhten Kalium- und verminderten Natriumkonzentrationen im Serum, Austrocknung und Kollaps, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes mellitus (siehe „**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**“).

### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Nicht bekannt:* Blutungen im Schädel (können in Einzelfällen tödlich verlaufen).

### **Gefäßerkrankungen**

*Häufig:* Blutungen.

*Nicht bekannt:* Blutdruckabfall, verlangsamter Herzschlag, Blutungen in verschiedenen Bereichen (können in Einzelfällen tödlich verlaufen), Gehirnblutungen (können in Einzelfällen tödlich verlaufen), in Einzelfällen kann eine mit Taubheitsgefühl verbundene Verengung der Blutgefäße, bei Männern auch eine schmerzhaftere Dauererektion ohne sexuelle Erregung auftreten.

### **Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts**

*Nicht bekannt:* Blut im Stuhl, Blutungen im hinteren Bauchfell (können in Einzelfällen tödlich verlaufen).

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Häufig:* Vorübergehender Anstieg der Leberwerte, der sich nach Absetzen der Behandlung meist wieder normalisiert und klinisch nicht von Bedeutung ist.

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Selten:* Untergang von Hautarealen (Hautnekrose), vorübergehender Haarausfall.

*Nicht bekannt:* Ausschlag, Blutungen, kleine, punktförmige Blutungen der Haut oder Schleimhäute.

### **Skelettmuskulatur, Bindegewebs und Knochenerkrankungen**

*Nicht bekannt:* Nach längerer Anwendung von Heparin könnte ein Risiko für eine Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose) bestehen. Dies wurde zwar mit Dalteparin bisher nicht beobachtet, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Nicht bekannt:* Blutungen im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane.

### **Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig:* Kleinere Blutergüsse und Schmerzen an der Injektionsstelle.

*Gelegentlich:* Hautreaktionen an der Injektionsstelle (Verhärtungen, Rötungen, allergische Reaktionen und Verfärbungen).

*Selten:* Blutungen an der Injektionsstelle.



### **Untersuchungen**

*Nicht bekannt:* Erhöhung der Thyroxinwerte und Kaliumretention, Verfälschung von HDL-Cholesterin und Blutzuckerwerten sowie der Ergebnisse des Bromsulphtalein-Tests.

### **Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

*Nicht bekannt:* Blutergüsse im Bereich der Wirbelsäule bzw. des Rückenmarks.

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen**

Es wird erwartet, dass die Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen. Über die möglichen Nebenwirkungen einer Langzeitanwendung bei Kindern liegen nur wenige Informationen vor.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Fragmin aufzubewahren?**

Nicht über Raumtemperatur (25°C) lagern.

Die Durchstichflasche kann nach der ersten Entnahme bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur (unter 25° C) aufbewahrt werden.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Fragmin enthält**

- Der Wirkstoff ist Dalteparin-Natrium. 1 Durchstichflasche zu 4 ml enthält:  
Dalteparin-Natrium 100000 IE Anti-Faktor Xa\*  
(mittleres Molekulargewicht 5600 - 6400) (ca. 50000 IE aPTT)
- Die sonstigen Bestandteile sind: 14 mg/ml Benzylalkohol (Konservierungsmittel) und Wasser für Injektionszwecke.

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

Fragmin 25000 IE/1 ml enthält Benzylalkohol als Konservierungsmittel. Es darf daher nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Kleinkindern und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen. Es stehen benzylalkoholfreie Fragmin-Präparate (Fertigspritzen, Ampullen und Stechampullen) zur Verfügung.

### **Wie Fragmin aussieht und Inhalt der Packung**

1 Durchstichflasche zu 4 ml

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien  
 Hersteller: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgien

**Z.Nr.:** 1-22340

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2014.**

-----  
 Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### 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*

Bei Kindern wurden die Sicherheit und 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.

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

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

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.

#### Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion und Infusion und subkutanen Injektion.

Die subkutane Injektion sollte in eine von zwei Fingern geformte Hautfalte der vorderen oder seitlichen Bauchwand erfolgen. Die Nadel senkrecht bis zum Kolben in die Bauchfalte einführen. Langsam injizieren. Die Hautfalte darf während der Injektion nicht gelockert werden.

#### **- 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.