ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fragmin® 5000 IE - Fertigspritzen
Fragmin® 7500 IE - Fertigspritzen
Fragmin® 10000 IE – Fertigspritzen
Fragmin® 12500 IE – Fertigspritzen
Fragmin® 15000 IE – Fertigspritzen
Fragmin® 18000 IE – Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Fertigspritze zu 0,2 ml enthält:
Dalteparin-Natrium 5 000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2 500 IE aPTT)
1 Fertigspritze zu 0,3 ml enthält:
Dalteparin-Natrium 7 500 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 3 750 IE aPTT)
1 Fertigspritze zu 0,4 ml enthält:
Dalteparin-Natrium 10 000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 5 000 IE aPTT)
1 Fertigspritze zu 0,5 ml enthält:
Dalteparin-Natrium 12 500 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 6 250 IE aPTT)
1 Fertigspritze zu 0,6 ml enthält:
Dalteparin-Natrium 15 000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 7 500 IE aPTT)
1 Fertigspritze zu 0,72 ml enthält:
Dalteparin-Natrium 18 000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 9 000 IE aPTT)
(mittleres Molekulargewicht 6 000 Dalton [im Bereich von 5 600 bis 6 400 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

- Thromboembolieprophylaxe, wie z.B. in der peri- und postoperativen Phase.
- Behandlung tiefer Venenthrombosen sowie langfristige Prophylaxe des Wiederauftretens venöser Thromboembolien bei Krebspatienten.
- Thromboseprophylaxe bei Patienten, die in ihrer Mobilität wegen einer akuten internistischen Erkrankung eingeschränkt sind.
- Reisethromboseprophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4).
- 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. Thromboembolieprophylaxe
⇒ Patienten mit mäßigem Thromboembolierisiko
Am Operationstag: 2 Stunden vor der Operation 2 500 IE Fragmin subkutan (= 1 Fertigspritze Fragmin 2 500 IE).
An den postoperativen Tagen: einmal täglich morgens 2 500 IE Fragmin s.c. (= 1 Fertigspritze Fragmin 2 500 IE).

⇒ Patienten mit erhöhtem Thromboembolierisiko (wie z.B. bei Hüftgelenksersatz, in der Onkologie)
Am Operationstag: 2 Stunden vor der Operation und 12 Stunden nach der Operation jeweils 2 500 IE Fragmin subkutan (= 1 Fertigspritze Fragmin 2 500 IE).
An den postoperativen Tagen: einmal täglich morgens 5 000 IE Fragmin subkutan.
Alternativ kann Fragmin 5 000 IE subkutan am Abend vor dem Eingriff und an den folgenden Abenden verabreicht werden.

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

⇒ Verlängerte Thromboseprophylaxe, z.B. in der Orthopädie (bei Hüftgelenksersatz)
Die Behandlung mit Fragmin wird postoperativ 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)	...	2 500 IE	2 500 IE	5 000 IE täglich
Behandlungsbeginn vor der Operation (am Abend vor der Operation)	5 000 IE	...	5 000 IE	5 000 IE täglich
Behandlungsbeginn nach der Operation	...	...	2 500 IE	5 000 IE täglich

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 18 000 IE nicht übersteigen.

Für die Fertigspritzen kann die Dosierung entsprechend der Tabelle angepasst werden:

Gewicht (kg)	Dosis	Fertigspritzen
46 – 56	10 000 IE	0,4 ml
57 – 68	12 500 IE	0,5 ml
69 – 82	15 000 IE	0,6 ml
> 83	18 000 IE	0,72 ml

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 25 000 IE/1 ml Durchstichflasche wird empfohlen). Die maximale Tagesdosis von 18 000 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	7 500
57 - 68	10 000
69 - 82	12 500
83 - 98	15 000
≥ 99	18 000

Empfohlene Dosierungsreduktionen bei durch Chemotherapie verursachter Thrombozytopenie
Bei einer Thrombozytenanzahl unter 50 000/mm³ sollte die Behandlung mit Fragmin so lange unterbrochen werden, bis die Werte sich erholt haben.
Wenn die Thrombozytenzahl zwischen 50 000 und 100 000/mm³ 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 100 000/mm³ liegt, kann die Behandlung mit der vollen Dosierung fortgesetzt werden.

Tabelle 1
Dosisreduktion von Fragmin bei Thrombozytenwerten zwischen 50 000 – 100 000/mm³

Körpergewicht (kg)	Anfangsdosierung (IE)	Reduzierte Dosierung (IE)	Durchschnittliche Reduktion in %
≤ 56	7 500	5 000	33
57 - 68	10 000	7 500	25
69 - 82	12 500	10 000	20
83 - 98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

IE = Internationale Einheit

C. Thromboseprophylaxe bei Patienten mit eingeschränkter Mobilität

Die empfohlene Dosierung bei Patienten mit anhaltender eingeschränkter Mobilität beträgt 5 000 IE Fragmin subkutan (= 1 Fertigspritze Fragmin 5 000 IE), einmal täglich, in der Regel 12 bis 14 Tage lang oder länger. Eine Überwachung der gerinnungshemmenden Wirkung ist in der Regel nicht erforderlich.

D. Reisethromboseprophylaxe
2 - 4 Stunden vor Reiseantritt Fragmin 5 000 IE/Tag.
Eine antithrombotische Prävention am Reisetag ist nur bei Personen angezeigt, die eine Vorgeschichte von thromboembolischen Ereignissen oder eine Anhäufung von Risikofaktoren haben (siehe Abschnitt 4.4) und die nicht mit anderen Antikoagulanzien behandelt werden.
Der aktuelle Stand des Wissens ist jeweils zu berücksichtigen.

E. Instabile Koronargefäßerkrankungen (z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave-Myokardinfarkt)
120 IE/kg KG s.c. zweimal täglich. Die maximale Dosis beträgt 10 000 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 körpergewichtsadaptierten Dosis von zweimal täglich 120 IE/kg/KG wird Fragmin in einer fixen Dosis von 5 000 IE (Frauen < 80 kg und Männer < 70 kg) oder 7 500 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 2 500 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***	
		10 000 IE/ml**	**25 000 IE/ml****
1 Monat – 2 Jahre	2 500 IE/ml	V (aktive Substanz) + 3V (Verdünnungslösung)	V (aktive Substanz) + 9V (Verdünnungslösung)
2 Jahre – 8 Jahre	10 000 IE/ml	Keine Verdünnung notwendig	V (aktive Substanz) + 1,5V (Verdünnungslösung)
8 Jahre – 17 Jahre	10 000 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 12 500 IE/ml auch direkt ohne Verdünnung verabreicht werden.

** Die Multidose Durchstichflaschen mit 10 000 IE/ml (10 ml Injektionsflasche) und 25 000 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 25 000 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).

<u>Kontrolle des Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegels bei Kindern</u>
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 Antikoagulanzien 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
Nur zur subkutanen Injektion.

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.

Bei Ausstattung mit einer Nadelschutzklemme als Schutzvorrichtung wird die Spritze nach der Injektion einhändig mit der orangefarbenen Nadelschutzklemme gegen eine feste Oberfläche gedrückt und solange gebogen (um mehr als 45°), bis die Nadel einrastet. Die Nadel ist nun dauerhaft unbrauchbar (siehe Abschnitte 6.5 und 6.6).
Durch diese Schutzvorrichtung wird das Risiko unbeabsichtigter Nadelstichverletzungen reduziert.

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.
- Schwangereren, die mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, ist die epidurale Anästhesie unter der Geburt absolut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).
- 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 Antikoagulanzien und/oder Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Langzeitbehandlung von instabiler Koronararterienerkrankung, z.B. vor einer Revaskularisation, sollte bei beeinträchtigter Nierenfunktion (Serumkreatinin > 150 µmol/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 Antikoagulanzien. 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.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, wie z.B Thrombolytika, andere Antikoagulanzien, NSAR, Thrombozytenaggregationshemmer oder Dextran, kann die gerinnungshemmende Wirkung von Dalteparin verstärken und wird nicht empfohlen. Entsprechende Vorsicht ist geboten, wenn unter bestimmten Umständen die Antikoagulanzientherapie umgestellt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Thrombozytopenie
Kontrollen der Thrombozytenzahl sollten
- vor Beginn der Heparingabe,
- am 1. und 4. Tag nach Beginn der Heparingabe und
- anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 - 4 Tage erfolgen.

Besondere Vorsicht ist bei rasch auftretender Thrombozytopenie sowie bei schwerer Thrombozytopenie (< 100 000/µl) in Verbindung mit positiven oder unbekannten 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 Antikoagulanzientherapie 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 unter chronischer Hämodialyse mit Dalteparin benötigen in der Regel weniger Dosisanpassungen und daher auch weniger Kontrollen der Anti-Xa-Spiegel. Patienten mit akuter Hämodialyse könnten hingegen instabiler sein und bei diesen Patienten sollten daher die Anti-Xa-Spiegel umfassender 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.

Reisethromboseprophylaxe
Eine Aufklärung des Patienten über Nutzen und Risiko einer Reisethromboseprophylaxe ist erforderlich. Die Ratschläge für die Prophylaxe der Reisethrombose, die auch bei stundenlangem Auto- oder Busfahren auftreten kann, umfassen Allgemeinmaßnahmen - wie z.B. das Tragen von Kompressionsstrümpfen - für Personen mit mäßigem Risiko (bei Vorliegen von mindestens zwei der genannten Faktoren: Alter über 40 Jahre, latente kardiale Dekompensation, größere Varizen, chronisch venöse Insuffizienz, BMI >30, Ovulationshemmer, Schwangerschaft).
Für Patienten mit gesichertem hohem Risiko, etwa bei venösen Thromboembolien in der Anamnese, Malignom, familiäre Thromboseneigung, gelenkübergreifender Ruhigstellung einer unteren Extremität oder knapp zurückliegendem Eingriff mit hohem Thromboserisiko, wird die zusätzliche Anwendung von niedermolekularem Heparin empfohlen, vorausgesetzt, dass sie nicht mit anderen oralen Antikoagulanzien behandelt werden.

Austauschbarkeit mit anderen Antikoagulanzien
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
Fragmin - Fertigspritzen sind zur subkutanen Anwendung bestimmt, die i.m. oder i.a. Applikation ist kontraindiziert.

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 5 000 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.

Allergische Reaktionen
Die Nadelschutzkappe von Fragmin Fertigspritzen kann Latex (Naturkautschuk) enthalten, der bei Personen mit Überempfindlichkeit gegen Latex (Naturkautschuk) schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natrium
Fragmin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, 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:

- Arzneimittel, die die Wirkung von Dalteparin verstärken:
  andere Antikoagulanzien, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR, GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Acetylsalicylsäure, Vitamin K-Antagonisten, Thrombolytika, Dipyridamol, Dextrane, Phenylbutazon, Indomethacin, Sulfinpyrazon, Probenecid, Etacrynsäure i.v., Penicillin i.v. und Zytostatika (siehe Abschnitt 4.4).
  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.
- Arzneimittel, die die Wirkung von Dalteparin abschwächen:
  Antihistaminika, Digitalisglykoside, Tetracycline, Ascorbinsäure, Nikotinabusus und intravenöse Nitroglycerininfusion. Die gleichzeitige Anwendung von Dalteparin mit Andexanet alfa kann die Wirksamkeit von Dalteparin verringern. Andexanet alfa, ein rekombinanter modifizierter humaner Gerinnungsfaktor Xa, der zur Aufhebung der Antikoagulation mit Apixaban oder Rivaroxaban eingesetzt wird, bindet nachweislich an Heparin-gebundenes Anti-Thrombin III (ATIII) und kann die gerinnungshemmende Wirkung von Dalteparin verringern.
- 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 1 000 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 2 000 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* (≥ 1/100, < 1/10); *Gelegentlich* (≥ 1/1 000, < 1/100); *Selten* (≥ 1/10 000, < 1/1 000); *Sehr selten* (< 1/10 000); *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:	Leichte Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100 000/µl und 150 000/µl (kann bei Beginn der Behandlung auftreten und ist zumeist unter Behandlung reversibel).
Nicht bekannt:	Schwere Antikörper-vermittelte Thrombozytopenie (Typ II) mit Thrombozytenwerten unter 100 000/µl 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 Heparingabe 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

Häufig:	Hyperkaliämie*

Erkrankungen des Nervensystems

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

Gefäßerkrankungen

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

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

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Nicht bekannt: Spinal- und Epiduralhämatome (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

* Heparinpräparate können Hypoaldosteronismus verursachen, was zu einem Anstieg des Serumkaliumwertes führen kann. Eine klinisch signifikante Hyperkaliämie kann insbesondere bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus auftreten (siehe Abschnitt 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, Heparingruppe. ATC-Code: B01AB04

Fragmin ist ein durch Spaltung aus Heparin-Natrium gewonnenes niedermolekulares Heparinfragment mit einem mittleren Molekulargewicht von 6 000 Dalton (im Bereich von 5 600 bis 6 400 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 5 000 IE einmal täglich mit der von unfraktioniertem Heparin 5 000 IE zweimal täglich bei 3 746 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 (Interquartilspanne, 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.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
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	-
≥ 8 Wochen bis < 2 Jahre	2	208
≥ 2 Jahre bis < 8 Jahre	8	128
≥ 8 Jahre bis < 12 Jahre	7	125
≥ 12 Jahre bis < 19 Jahre	17	117

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten und kontrollierten klinischen Studie wurde die Dauer der Thrombosetherapie 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 Dosiseinheiten/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 Thrombolyse (Gruppe IV) mit Dalteparin behandelt.
In dieser Studie benötigten 10 Patienten, die Dalteparin zur Thromboseprophylaxe erhielten, eine Erhaltungsdosis von 95 ± 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
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 ± 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 ± 6% und damit ca. das Neunfache der Bioverfügbarkeit herkömmlichen Heparins. Die Erhöhung der Dosis von 2 500 IE auf 10 000 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 Halbwertzeit 2,1 ± 0,3 bzw. 2,3 ± 0,4 Stunden. Nach subkutaner Gabe wurden längere Halbwertzeiten (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 betrugen bei gesunden Probanden nach einmaligen i.v. Bolusgaben von 30 und 120 Anti-Faktor Xa IE/kg im Mittel 24,6 ± 5,4 bzw. 15,6 ± 2,4 ml/h/kg. Die entsprechenden Eliminationshalbwertszeiten betragen 1,47 ± 0,3 bzw. 2,5 ± 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 5 000 IE Dalteparin 5,7 ± 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) $t_{½β}$ [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;
$t_{½β}$ = 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

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens 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

Fertigspritzen mit Nadelschutzklemme
Die Injektionslösung wird in einer Einzeldosis Fertigspritze (Typ I Glas) mit einer Nadelschutzkappe (Gummi), einem Kolbenstopfen (Chlorbutyl-Gummi), einem Kolben (Polypropylen oder Polystyrol) und einer Nadelschutzklemme als Schutzvorrichtung geliefert. Die Nadelschutzkappe kann Latex enthalten (siehe Abschnitt 4.4).

Fragmin 5000 IE: 5, 10 Fertigspritzen zu 0,2 ml mit Sicherheitssystem (Nadelschutzklemme)
Fragmin 7500 IE: 10 Fertigspritzen zu 0,3 ml mit Sicherheitssystem (Nadelschutzklemme)
Fragmin 10000 IE: 5, 30 Fertigspritzen zu 0,4 ml mit Sicherheitssystem (Nadelschutzklemme)
Fragmin 12500 IE: 5, 30 Fertigspritzen zu 0,5 ml mit Sicherheitssystem (Nadelschutzklemme)
Fragmin 15000 IE: 5, 30 Fertigspritzen zu 0,6 ml mit Sicherheitssystem (Nadelschutzklemme)
Fragmin 18000 IE: 5 Fertigspritzen zu 0,72 ml mit Sicherheitssystem (Nadelschutzklemme)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wenn eine Verdünnung auf eine Konzentration von 2 500 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.

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

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. ZULASSUNGSNUMMERN

Fragmin 5000 IE: 1-18733
Fragmin 7500 IE: 1-26354
Fragmin 10000 IE: 1-26355
Fragmin 12500 IE: 1-26356
Fragmin 15000 IE: 1-26357
Fragmin 18000 IE: 1-26358

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Fragmin 5000 IE:	Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Juli 1989 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010
Fragmin 7500 IE:	Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2006 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010
Fragmin 10000 IE:	Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2006 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010
Fragmin 12500 IE:	Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2006 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010
Fragmin 15000 IE:	Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2006 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010
Fragmin 18000 IE:	Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2006 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig