

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fragmin® 10000 IE/1 ml - Ampullen

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-Bruchstück (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 bei Erwachsenen über 18 Jahre angewendet

- zur Gerinnungshemmung bei Hämodialyse („Blutwäsche“) und Hämofiltration (Ersatz des Wasseranteils des Blutes durch eine Elektrolytlösung).
- 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 Behandlung von instabilen Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (z.B. instabile Angina pectoris, bestimmte Formen des Herzmuskelinfarkts).

Es wird bei Kindern ab einem Monat und Jugendlichen angewendet

- zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen (venöse Thromboembolien oder VTE).

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 Augenninneren 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.

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 Arzneimittel 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

Fragmin wird bei Neugeborenen unter einem Monat nicht angewendet.

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 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 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 dieses Arzneimittel im Wesentlichen „natriumfrei“ ist.

Dieses Arzneimittel kann mit einer Lösung hergestellt werden, die Natrium enthält. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

3. Wie ist Fragmin anzuwenden?

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

Zur Behandlung von Blutgerinnseln wird Fragmin unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Wenn Sie sich einer Hämodialyse oder Hämofiltration (Verfahren zur Blutreinigung) unterziehen, wird Fragmin in Ihre Vene oder in den Schlauch des Dialysegeräts verabreicht.

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

Für die subkutane Injektion (unter die Haut) siehe „**So injizieren Sie Fragmin**“.

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

⇒ Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko

Bei einer Hämodialyse und Hämofiltration, die bis zu 4 Stunden dauert, kann eine einzelne Bolus Injektion von 5000 IE entweder intravenös oder in den Schlauch des Dialysegeräts 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 (Blutgerinnsel in den tief liegenden Venen) sowie langfristige Vorbeugung des Wiederauftretens venöser Thrombosen und/oder Lungenembolien (Blutgerinnsel in den Lungengefäßen) 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 bis 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 bis 1,0 IE/ml liegen.

Dauer der Behandlung

Im Regelfall beträgt die Behandlungsdauer mit Fragmin 5 bis 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.

B-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 bis 68	10000
69 bis 82	12500
83 bis 98	15000
≥ 99	18000

Empfohlene Dosierungsreduktionen bei durch Chemotherapie verursachter Thrombozytopenie

Bei einer Thrombozytenanzahl unter 50000/mm³ sollte die Behandlung mit Fragmin so lange unterbrochen werden, bis die Werte sich erholt haben.

Wenn die Thrombozytenzahl zwischen 50000 und 100000/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 100000/mm³ liegt, kann die Behandlung mit der vollen Dosierung fortgesetzt werden.

Tabelle 1

Dosisreduktion von Fragmin bei Thrombozytenwerten zwischen 50000 bis 100000/mm³

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

IE = Internationale Einheit

C. 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 bis 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 bis 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 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

Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen (symptomatische venöse Thromboembolien - VTE):

Die empfohlenen Dosen werden von Ihrem Arzt berechnet und richten sich nach dem Körpergewicht und der Altersgruppe des Kindes. Ihr Arzt wird Sie über die individuelle Dosierung von Fragmin entsprechend dieser Kriterien informieren. Ändern Sie die Dosierung und das Behandlungsschema nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

In der folgenden Tabelle ist die empfohlene Anfangsdosis, entsprechend der Altersklasse Ihres Kindes, aufgeführt:

Kinder ab 1 Monat bis unter 2 Jahren: 150 IE/kg zweimal täglich

Kinder ab 2 Jahren bis unter 8 Jahren: 125 IE/kg zweimal täglich

Kinder ab 8 Jahren bis unter 18 Jahren: 100 IE/kg zweimal täglich

Die Wirkung von Fragmin wird nach der Anfangsdosis und der anschließenden Dosisanpassung mittels Bluttest überwacht.

So injizieren Sie Fragmin

Ihr Arzneimittel wird von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht. Fragmin wird als Injektion unter die Haut (subkutan) gegeben. Es wird in der Regel in eine Hautfalte in Ihrem Bauch (U-förmiger Bereich um den Nabel) oder an der Seite der mittleren Oberschenkel injiziert.

Wenn vor der Verabreichung von Fragmin an Kinder eine Verdünnung erforderlich ist, sollte diese vom medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie und wann Sie das verdünnte Arzneimittel injizieren sollten, das Ihnen zur Verfügung gestellt wird.

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 Behandler 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.

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 schmerzhafte 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 Bromsulphthalein-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 verdünnte Lösung ist 24 Stunden bei 20°C stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Lagerzeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers.

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 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 sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Fragmin aussieht und Inhalt der Packung

10 Ampullen aus Glas, Typ I zu 1 ml

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

Hersteller: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgien

Z.Nr.: 1-18732

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2022.

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

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)

Alter	Empfohlene Konzentration für die Verabreichung	Bereitgestellte Konzentration*	
		10000 IE/ml**	25000 IE/ml**
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 Durchstechflaschen mit 10000 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.

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.