



Fragmin® 10 ml Multidose

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fragmin® 10 ml Multidose
10 000 I.E./ml (100 000 I.E./10 ml) Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält Dalteparin-Natrium 100 000 I.E.* Anti-Faktor-Xa.
1 ml dieser Injektionslösung enthält Dalteparin-Natrium 10 000 I.E. * Anti-Faktor-Xa. (1 mg Dalteparin-Natrium entspricht 110 bis 210 I.E. AXa.)

0,25 ml Injektionslösung enthalten 2 500 I.E.
0,5 ml Injektionslösung enthalten 5 000 I.E.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Fragmin 10 ml Multidose enthält 140 mg Benzylalkohol in jeder Durchstechflasche, das entspricht 14 mg Benzylalkohol pro Milliliter.

Fragmin 10 ml Multidose enthält 113,6 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko
- Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischen Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie)
- Zur Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei internistischen Patienten mit mittlerem oder hohem thromboembolischen Risiko und vorübergehend eingeschränkter Mobilität aufgrund einer akuten Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, respiratorische Erkrankungen, schwere Infektionen)
- Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration

Kinder und Jugendliche

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen

In Abhängigkeit vom Risiko des Patienten werden nachstehende Dosierungsschemata empfohlen.

Siehe Tabellen

Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko	
Präoperativer Beginn am Operationstag	
2 Stunden vor der Operation	postoperative Phase
2 500 I.E.	einmal täglich morgens 2 500 I.E.

Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko z. B. orthopädische Chirurgie		
1) Präoperativer Beginn am Abend vor der Operation*		
abends am Tag (10 bis 14 Stunden) vor der Operation	am Operationstag	postoperative Phase
5 000 I.E.	5 000 I.E. am Abend, ca. 24 Stunden nach Erstgabe	einmal täglich abends 5 000 I.E.
2) Präoperativer Beginn am Operationstag		
2 Stunden vor der Operation	8 bis 12 Stunden nach Erstinjektion, jedoch frühestens 4 Stunden nach der Operation	postoperative Phase
2 500 I.E.	2 500 I.E.	einmal täglich morgens 5 000 I.E.
3) Postoperativer Beginn**		
4 bis 8 Stunden nach der Operation	postoperative Phase	
2 500 I.E.	einmal täglich 5 000 I.E., in Abständen von 24 Stunden	

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

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

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

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

Es werden einmal täglich 5 000 I.E. appliziert.

Zur Antikoagulation bei der Hämofiltration und Hämodialyse

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

Die Dosierung ist den individuellen Verhältnissen anzupassen. Es wird folgende Dosierung empfohlen:

Patienten mit chronischem Nierenversagen und ohne bekanntes Blutungsrisiko

Hämodialyse und Hämofiltration für eine maximale Dauer von 4 Stunden:

Zu Beginn des Verfahrens kann eine einmalige Bolusinjektion entweder intravenös oder auf der arteriellen Seite des extrakorporalen Systems verabreicht werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 000 I.E.; alternativ kann eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Die Anfangsdosis von 5 000 I.E. für die einmalige Bolusinjektion 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 1 000 I.E. erhöht oder verringert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Alternativ kann auch eine intravenöse Bolusinjektion von 30 bis 40 I.E./kg KG (Körpergewicht), gefolgt von einer intravenösen Infusion von 10 bis 15 I.E./kg/Stdunde verabreicht werden.

Hämodialyse und Hämofiltration für mehr als 4 Stunden:

Intravenöse Bolusinjektion von 30 bis 40 I.E./kg KG, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 10 bis 15 I.E./kg KG und Stunde.

Zur Vermeidung von Fibrinbildung während der Dialyse sollte bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko ein Anti-F-Xa-Spiegel von $\geq 0,5$ I.E./ml erreicht werden.

Patienten mit akutem Nierenversagen oder mit hohem Blutungsrisiko

Kontinuierliche Antikoagulation:

Intravenöse Bolusinjektion von 5 bis 10 I.E./kg KG, anschließend eine Infusion von 4 bis 5 I.E./kg KG/Std.

Diese Patienten können instabiler sein und benötigen möglicherweise eine Überwachung der Anti-Xa-Spiegel. Der Anti-Xa-Spiegel sollte im Bereich von 0,2 bis 0,4 I.E. liegen.

Die Überwachung sowie die individuelle Dosisfindung können durch einen funktionellen Anti-F-Xa-Test auf der Basis eines chromogenen Peptid-Substrates (Coatest Heparin) erfolgen.

Fragmin® 10 ml Multidose



Globale Gerinnungstests, wie z. B. aPTT, eignen sich nicht zur Überwachung einer Fragmin-10-ml-Multidose-Gabe während der Dialyse.

Kinder und Jugendliche

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

Es wird empfohlen, bei pädiatrischen Patienten benzylalkoholfreie Formulierungen zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4). Es stehen benzylalkoholfreie Formulierungen zur Verfügung.

Eine Konzentration von 2 500 I.E./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.

Siehe Tabellen

Fragmin 10 ml Multidose ist kompatibel mit Kochsalzlösung (9 mg/ml) oder Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) in Glasflaschen und Behältnissen aus Kunststoff (siehe Abschnitt 6.6).

Kontrolle des Anti-F-Xa-Spiegels bei Kindern

Nach Beginn der Behandlung mit Fragmin 10 ml Multidose sollte der Anti-F-Xa-Spiegel zunächst nach der ersten, zweiten oder dritten Dosis gemessen werden. Proben für den Anti-F-Xa-Spiegel sollten 4 Stunden nach Verabreichung entnommen werden.

Die Dosen sollten schrittweise mit 25 I.E./kg KG angepasst werden, um den angestrebten Anti-F-Xa-Spiegel zwischen 0,5 I.E./ml und 1 I.E./ml zu erreichen. Nach jeder Anpassung sollte der Anti-F-Xa-Spiegel gemessen werden. Die Erhaltungsdosis sollte individuell eingestellt werden, basierend auf der Dosis, mit welcher der angestrebte Anti-F-Xa-Spiegel 4 Stunden nach der Anwendung erreicht wurde.

Die Überwachung der Anti-F-Xa-Spiegel sollte fortgesetzt werden, bis eine angemessene Erhaltungsdosis festgelegt ist, und in regelmäßigen Abständen fortgesetzt werden, um den angestrebten Anti-F-Xa-Spiegel aufrechtzuerhalten. Bei den jüngsten Kindern wird eine anfängliche Überwachung des 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 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 Anti-F-Xa-Spiegel empfohlen.

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

Pädiatrische Verdünnungstabelle

Alter	Empfohlene Konzentration für die Anwendung	Bereitgestellte Konzentration*	
		10 000 I.E./ml**	25 000 I.E./ml**
1 Monat bis 2 Jahre	2 500 I.E./ml	V (aktive Substanz) + 3 V (Verdünnungslösung)	V (aktive Substanz) + 9 V (Verdünnungslösung)
2 Jahre bis 8 Jahre	10 000 I.E./ml	Keine Verdünnung notwendig	V (aktive Substanz) + 1,5 V (Verdünnungslösung)
8 Jahre bis 17 Jahre	10 000 I.E./ml	Keine Verdünnung notwendig	V (aktive Substanz) + 1,5 V (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 I.E./ml auch direkt ohne Verdünnung verabreicht werden.

** Die Multidose Durchstechflaschen mit 10 000 I.E./ml (10 ml Durchstechflasche) und 25 000 I.E./ml (4 ml Durchstechflasche) enthalten Benzylalkohol. Für Kinder unter 3 Jahren sollte eine Darreichungsform ohne Benzylalkohol verwendet werden.

*** Für Kinder > 50 kg kann die 25 000 I.E./ml-Lösung auch direkt ohne Verdünnung verabreicht werden.

Wie bei allen Antikoagulanzen besteht auch bei Anwendung von Fragmin 10 ml Multidose die Gefahr systemischer Blutungen. Bei frisch operierten Patienten sollte die Anwendung von Fragmin 10 ml Multidose 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 Anti-F-Xa-Spiegels erfolgen.

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

Art der Anwendung

Fragmin 10 ml Multidose wird in allen Indikationen als subkutane Injektion verabreicht, außer bei der Gerinnungsprophylaxe im extrakorporalen System während Hämodialyse und Hämofiltration, wo es entweder intravenös oder in die arterielle Seite des Dialysegeräts verabreicht wird.

Zur subkutanen Injektion bei der peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen und der Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei internistischen Patienten mit vorübergehender eingeschränkter Mobilität

Ein an der Injektionsnadel haftender Tropfen sollte vor der Injektion entfernt werden, da

ein Nachlaufen von Dalteparin-Natrium in den Einstichkanal zu einem ungefährlichen oberflächlichen Bluterguss bzw. in seltenen Fällen zu einer lokalen Reizung führen kann.

Der Einstich der Injektionsnadel sollte senkrecht zur Körperachse in eine mit zwei Fingern angehobene Hautfalte der vorderen oder seitlichen Bauchwand bzw. der Außenseite des Oberschenkels erfolgen. Die Falte darf während der subkutanen Injektion nicht gelockert werden. Es wird empfohlen, Fragmin 10 ml Multidose exakt subkutan und langsam zu injizieren. Fragmin 10 ml Multidose darf nicht intramuskulär injiziert werden.

Die Thromboseprophylaxe nach Operationen sollte bis zur vollen Mobilisation des Patienten durchgeführt werden. Die Anwendungsdauer wird individuell vom Arzt festgelegt. Sie beträgt in der Regel 7 bis 10 Tage. Aus einer Studie an Patienten mit Hüftgelenkersatzoperationen liegen Erfahrungen mit einer Therapiedauer bis zu 5 Wochen vor.

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

Zur Antikoagulation bei der Hämofiltration und Hämodialyse

Fragmin 10 ml Multidose wird während der Dauer der Dialyse angewendet.

Kinder und Jugendliche:
Fragmin 10 ml Multidose wird subkutan verabreicht. Vorzugsweise in das abdominale subkutane Gewebe anterolateral oder pos-

terolateral, oder in den lateralen Teil des Oberschenkels in einem Winkel zwischen 45° und 90°.

Umfassende Anweisungen zur Anwendung von Fragmin 10 ml Multidose finden Sie in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

Hinweis

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

4.3 Gegenanzeigen

Fragmin 10 ml Multidose darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dalteparin-Natrium, andere niedermolekulare Heparine oder unfraktionierte Heparine, Benzylalkohol oder gegen Produkte aus Schweinefleisch oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- aktueller, vermuteter oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparine.

Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind die nachstehenden Gegenanzeigen wegen der Notwendigkeit einer Gerinnungshemmung bei extrakorporaler Zirkulation als relativ anzusehen.

Eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich bei:

- kürzlich zurückliegenden (z. B. innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Behandlung) Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, am Auge oder Ohr,
- aktiven, klinisch signifikanten Blutungen, wie z. B. gastrointestinale, zerebrale, intrakranielle oder intraokulare Blutungen (innerhalb der letzten 3 Monate),
- schweren Gerinnungsstörungen, z. B. infolge Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen,
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, wie z. B. Magen- und/ oder Darmgeschwüre, Bluthochdruck ($RR_{diast.} > 105$ mmHg), hämorrhagischer apoplektischer Insult (innerhalb 3 Monate vor der Behandlung), Hirnarterienaneurysma, Retinopathien, Glaskörperblutungen, Endokarditis lenta, akute oder subakute Endokarditis septica und Abortus imminens.
- Wegen der erhöhten Blutungsgefahr darf bei Patienten mit Spinal- oder Epiduralanästhesie oder mit anderen Eingriffen, die eine Spinalpunktion bedingen, keine gleichzeitige Behandlung mit hohen Dalteparin-Dosen (wie z. B. bei der Behandlung akuter tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie oder Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologischen Patienten) durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fragmin 10 ml Multidose darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Während der Behandlung mit Fragmin 10 ml Multidose sind intramuskuläre Injektionen anderer Arzneimittel wegen der Gefahr von Hämatomen zu vermeiden.

Fragmin 10 ml Multidose sollte nicht angewendet werden bei:

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

Fragmin 10 ml Multidose sollte nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit potenziell erhöhtem Blutungsrisiko, z. B. bei:

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

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

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

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

Mit der Neuanlage oder dem Entfernen des Epidural- oder Spinalkatheters sollte nach der Verabreichung von Dalteparin zur Thromboseprophylaxe 10 bis 12 Stunden gewartet werden; bei Patienten mit höheren therapeutischen Dalteparin-Dosen (z. B. 100 I.E./kg

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

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

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

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

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

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

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

Patienten mit akuter Hämodialyse-Behandlung haben ein enges therapeutisches Intervall und eine Messung von Anti-F-Xa sollte bei diesen Patienten durchgeführt werden.

Kontrollen der Thrombozytenzahlen sollten:

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

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

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

Heparin und niedermolekulare Heparine können die adrenale Sekretion von Aldosteron unterdrücken, was zu Hyperkaliämie führt, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischem Nierenversagen, vorbestehender metabolischer Azidose, erhöhtem Plasma-Kalium-Spiegel oder bei Einnahme kaliumsparender Arzneimittel. Das Risiko einer Hyperkaliämie scheint mit der Dauer der Therapie zu steigen, ist aber normalerweise reversibel. Der Plasma-Kalium-Spiegel sollte bei Risikopatienten vor der Heparin-Behandlung gemessen werden.

Beeinflussung von Laborwerten:

Wie durch Heparin können durch Fragmin 10 ml Multidose folgende klinisch-chemischen Untersuchungsergebnisse verfälscht werden:

1. Vortäuschung niedriger Cholesterinwerte im Serum
2. Falsch hohe T₃- und T₄-Werte bei nicht nüchternen Patienten
3. Falsch hohe Blutzuckerwerte (erhöht um bis zu 30 mg %)
4. Verfälschung des Ergebnisses des Bromsulphthalein-Tests

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen keine Daten bei Kindern mit Hirnvenen- und Sinusthrombose vor, die eine ZNS (Zentralnervensystem)-Infektion haben. Das Blutungsrisiko sollte vor und während der Behandlung mit Dalteparin sorgfältig geprüft werden.

Ältere Patienten

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

Sonstige Bestandteile

Benzylalkohol

Fragmin 10 ml Multidose enthält Benzylalkohol (siehe Abschnitt 6.1). Es stehen benzylalkoholfreie Fragmin-Präparate zur Verfügung (Fertigspritzen und Ampullen).

Das Konservierungsmittel Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Die intravenöse Verabreichung von Benzylalkohol wurde mit schwerwiegenden Nebenwirkungen bis hin zum Tod („Gasping-Syndrom“) bei pädiatrischen Patienten, einschließlich Neugeborener, in Verbindung gebracht. Obwohl die gängigen therapeutischen Dosen dieses Arzneimittels normalerweise Benzylalkoholmengen enthalten, die wesentlich geringer sind als die im Zusammenhang mit dem „Gasping-Syndrom“ gemeldeten, ist die Mindestmenge an Benzylalkohol, bei der eine Toxizität auftreten kann, nicht bekannt.

Benzylalkoholhaltige Präparate sollten bei Früh- oder Neugeborenen nur dann ange-

wendet werden, wenn dies notwendig ist und wenn keine anderen Alternativen möglich sind. Frühgeborene und Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht können eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Toxizität haben. Benzylalkoholhaltige Präparate sollten bei Kindern unter 3 Jahren nicht länger als eine Woche angewendet werden, es sei denn, dies ist absolut erforderlich.

Wenn die Anwendung eines benzylalkoholhaltigen Fragmin-Präparats erforderlich ist, ist es wichtig, die gesamte tägliche metabolische Belastung durch Benzylalkohol aus allen Quellen zu berücksichtigen. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, sowie bei schwangeren oder stillenden Frauen, da die Gefahr einer Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) besteht.

Natrium

Fragmin 10 ml Multidose enthält 113,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 5,68 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 Heparin sind folgende Wechselwirkungen nicht auszuschließen:

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

Eine gleichzeitige Behandlung mit dem Serum-Kalium-Spiegel erhöhenden Medikamenten und Fragmin 10 ml Multidose soll nur mit besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Da nichtsteroidale Antirheumatika und analgetisch/antiinflammatorisch wirkende Dosen von Acetylsalicylsäure die Produktion von vasodilatatorischen Prostaglandinen und dadurch den renalen Blutfluss und die renale Ausscheidung herabsetzen, sollte die gleich-

zeitige Anwendung von Dalteparin mit nichtsteroidalen Antirheumatika und hohen Dosen von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Nierenversagen besonders vorsichtig erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Hinweis

Fragmin 10 ml Multidose enthält Benzylalkohol als Konservierungsmittel, das möglicherweise die Plazenta passieren kann. Deshalb sollte Fragmin 10 ml Multidose während der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Es stehen benzylalkoholfreie Fragmin-Präparate (Fertigspritzen und Ampullen) zur Verfügung.

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

Mehr als 2 000 publizierte Fälle (Studien, Fallserien und Kasuistiken) zur Anwendung von Dalteparin in der Schwangerschaft liegen vor. Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin ist über eine geringere Blutungsneigung und ein vermindertes Risiko von osteoporotischen Frakturen berichtet worden. Die größte prospektive Studie „Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity (ETHIG)“ schloss 810 schwangere Frauen ein und untersuchte ein schwangerschaftsspezifisches Schema zur Risikogruppeneinteilung (niedriges, hohes, sehr hohes Risiko für venöse Thromboembolien) mit Tagesdosierungen von Dalteparin zwischen 50 und 150 I.E./kg Körpergewicht (in Einzelfällen bis max. 200 I.E./kg Körpergewicht). Dalteparin passiert die Plazenta nicht. Bei über 1 000 exponierten Schwangerschaften ergaben sich keine Hinweise auf Missbildungen oder eine Fetotoxizität bzw. neonatale Toxizität.

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

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

Stillzeit

Dalteparin-Natrium geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bisherige Untersuchungen ergaben Anti-Faktor-Xa-Spiegel von 2,5 bis 22 % der Plasmaspiegel in der Muttermilch (15 Frauen, Tag 4 bis 8 nach Kaiserschnitt, 3 bis 4 Stunden nach subkutaner Gabe von Dalteparin). Aufgrund der geringen Verfügbarkeit von niedermolekularen Heparinen nach oraler Aufnahme ist ein gerinnungshemmender Effekt auf den Säugling unwahrscheinlich.



Fragmin® 10 ml Multidose

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Fragmin 10 ml Multidose zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Fragmin 10 ml Multidose für die Frau zu berücksichtigen.

Fragmin 10 ml Multidose enthält Benzylalkohol als Konservierungsmittel. Da der im Serum der Mutter enthaltene Benzylalkohol wahrscheinlich in die Muttermilch übergeht und von einem stillenden Säugling oral aufgenommen werden kann, sollten während des Stillens Fragmin-Präparate ohne Konservierungsmittel verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Basierend auf aktuellen klinischen Daten gibt es keine Hinweise darauf, dass Dalteparin-Natrium die Fertilität beeinträchtigt. In Untersuchungen von Dalteparin-Natrium am Tiermodell wurden keine Auswirkungen auf Fertilität, Paarungsverhalten oder peri- und postnatale Entwicklung festgestellt.

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

Fragmin 10 ml Multidose hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- 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)

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

Häufig tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparin eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100 000/µl und 150 000/µl auf (verursacht durch vorübergehende Thrombozytenaktivierung). Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Selten werden antikörpervermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II) mit Thrombozytenwerten deutlich unter 100 000/µl oder einem schnellen Abfall auf weniger als 50 % des Ausgangswerts beobachtet. Bei nicht sensibilisierten Patienten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6 bis 14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei sensibilisierten Patienten unter Umständen innerhalb von Stunden. Die schwere Form der Thrombozytopenie kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/ Thromboem-

bolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Petechien, Purpura und Meläna. Dabei kann die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins vermindert sein (Heparintoleranz). In solchen Fällen ist Fragmin 10 ml Multidose sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine heparinhaltenen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen. Hinweis zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe Abschnitt 4.4.

Siehe Tabelle

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

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen:

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

Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen. Die Sicherheit einer Langzeitanwendung von Dalteparin wurde nicht nachgewiesen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome der Überdosierung

Bei Überdosierung sind Blutungen, zumeist aus Haut und Schleimhäuten, aus Wunden, dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt möglich. Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokrits oder andere Symptome können Zeichen einer okkulten Blutung sein. Sollten Blutungen auftreten, ist die Anwendung von Fragmin 10 ml Multidose in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung und dem Thromboserisiko zu unterbrechen.

Therapie der Überdosierung

Zur Inaktivierung von Fragmin 10 ml Multidose im Notfall wird Protamin empfohlen. Die durch Dalteparin-Natrium ausgelöste Verlängerung der Gerinnungszeit (aPTT) kann durch Protamin normalisiert werden. Die Gabe von Protamin sollte aber nur in schweren Fällen erwogen werden, da ein Überschuss von Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt sowie anaphylaktische Reaktionen bewirken kann. 50 mg Protamin heben die Wirkung von 5 000 I.E. auf die Verlängerung der aPTT auf; die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wird jedoch nur zu 25 bis 50 % neutralisiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antikoagulanzen, ATC-Code: B01AB04

Das als Wirkstoff in Fragmin 10 ml Multidose enthaltene niedermolekulare Heparin „Dalteparin-Natrium“ besitzt eine mittlere Molekülmasse von 6 000 und wirkt antithrombotisch, besonders durch die Inhibierung des aktivierten Gerinnungsfaktors X. Gleichzeitig

wird der aktivierte Faktor II (Thrombin) gering inhibiert als durch Standardheparin. Deshalb kommt es auch nur zu einer geringen Verlängerung der aPTT und Thrombinzeit.

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

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

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

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

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

Unter Dalteparin wurde eine signifikante Risikoreduktion um 49 % für das Auftreten von

Lungenembolien, dem sekundären Endpunkt, festgestellt (absolute Differenz: 1,0 %; 95 %-KI: 0,30 bis 0,88; p = 0,01).

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

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

Siehe Tabelle

Der mittlere Anteil erfolgreicher Hämodialyse-Behandlungen (definiert als eine Hämodialyse, die wie geplant abgeschlossen wurde, ohne dass ein vorzeitiger Abbruch aufgrund von Gerinnung im Hämodialysekreislauf erforderlich war) betrug 99,9 % (2 774 von 2 776 auswertbaren Hämodialyse-Behandlungen; 50 Hämodialyse-Behandlungen wurden von der Analyse ausgeschlossen, weil die Wirkung von Dalteparin nicht beurteilt werden konnte) mit einem 95 % CI von 99,7 bis 100 %. Keine Hämodialyse-Behandlung wurde aufgrund eines Blutungsereignisses vorzeitig abgebrochen.

Bei Patienten, die mindestens eine Hämodialyse-Behandlung abgeschlossen hatten, wurde die Dalteparin-Dosis für 79 (52,3 %) Patienten angepasst, und 72 (47,7 %) Patienten erhielten bei allen Hämodialyse-Behandlungen die Standarddosis von 5 000 I.E. pro Hämodialyse-Behandlung.

Es gab keine Hinweise auf eine Bioakkumulation von Anti-F-Xa-Serumspiegeln. Nur bei 2 Patienten lag der Wert vor der Hämodialyse-Behandlung über dem Schwellenwert von < 0,4 I.E./ml bei Hämodialyse 10, dies wurde jedoch bei Hämodialyse-Behandlung 20 überwunden.

Kinder und Jugendliche

Behandlung der symptomatischen venösen Thromboembolie (VTE) bei pädiatrischen Patienten

In einer offenen, multizentrischen klinischen Phase-2-Studie wurden 38 pädiatrische Patienten mit objektiv diagnostizierter, akuter tiefer 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). Ins-

Studiendemographie und Studiendesign

Diagnose	Dalteparin Dosierung, Art und Dauer der Anwendung	Studienteilnehmer
Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit Bedarf von 3 oder 4 Hämodialysen (über 4 Stunden oder weniger) pro Woche, ohne zusätzlich bekannte Blutungsrisiken	5 000 IE einmalige Bolus-Dosis zu Beginn der Behandlung verabreicht in die arterielle Seite des Dialysegärts. Nach Ermessen des Prüfarztes konnte diese Dosis um 500 oder 1 000 I.E. erhöht oder verringert werden. Kriterien für eine Anpassung der Dosierung waren das Auftreten von Grad 3 oder Grad 4 Blutgerinnseln, kleinere Blutungen während der Hämodialyse oder zwischen den Hämodialyse-Behandlungen, verlängerte Zugriffskomprimierungszeit (> 10 Minuten) oder andere klinische Ereignisse. Studiendauer maximal über 20 Hämodialyse-Behandlungen.	152 Patienten eingeschlossen und behandelt Geschlecht: 106 Männer, 46 Frauen

gesamt beendeten 26 Patienten die Studie und 12 brachen die Studie vorzeitig ab (4 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen, 3 Patienten zogen die Einwilligung zurück und 5 Patienten 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 I.E./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 (I.E./kg), die erforderlich sind, um einen therapeutischen Anti-F-Xa-Spiegel (0,5 bis 1,0 I.E./ml) während des 7-tägigen Dosisanpassungszeitraums zu erreichen, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Therapeutische Anti-F-Xa-Spiegel (0,5 bis 1,0 I.E./ml) wurden durchschnittlich innerhalb von 2,6 Tagen erreicht. Zu den Blutungsereignissen bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (n = 38), gehörten ein schwerwiegendes Blutungsereignis (2,6%), keine klinisch relevanten größeren Blutungsereignisse (0%) und 16 leichte Blutungsereignisse (42,1%). 14 Patienten (36,8%) hatten keine Blutungsereignisse.

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

Alterskohorte	n	Mediane Dosis (I.E./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 Thrombose-therapie bei 18 Kindern (0 bis 21 Jahre), die zweimal täglich mit Dalteparin als Antikoagula-riens behandelt wurden, untersucht und die Dalteparin-Dosis pro Kilogramm bestimmt, die erforderlich ist, um einen Anti-F-Xa-Spiegel von 0,5 bis 1,0 I.E./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 I.E./kg (146 bis 181 I.E./kg); Kinder (n = 7), 125 I.E./kg (101 bis 175 I.E./kg); und Jugendliche (n = 8), 100 I.E./kg (91 bis 163 I.E./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 prophylaktische Dosen von Dalteparin und 50 Patienten therapeutische Dosen. Unter den 50 Patienten, die entweder einmal oder zweimal täglich 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 Anti-F-Xa-Spiegel zu erreichen (mittlere Dosisseinheiten/kg/Tag 396,6 gegenüber 236,7 bzw. 178,8, p < 0,0001).

Von den 50 in dieser retrospektiven Studie behandelten Kindern waren 17 Säuglinge unter 2 Jahren (Durchschnittsalter 6 Monate; 10/17 männlich). Die meisten Säuglinge (12/17) erhielten zweimal täglich eine mittlere Dalteparin-Anfangsdosis von 151 I.E./kg; (Bereich 85 bis 174 I.E./kg); 5 Säuglinge erhielten nur einmal täglich eine ähnliche Dosis. Die 17 Säuglinge wurden 1 bis 3 Monate lang (Median 2 Monate) behandelt und bei 82% kam es zur Auflösung der VTE; 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 Immobilisierung prophylaxe und zwei Kinder zur "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

fehlgeschlagener thrombolytischer Therapie mit rtPA oder Urokinase (Gruppe III) 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 I.E./kg subkutan (s.c.) einmal täglich über eine Dauer von 3 bis 6 Monaten, um einen Anti-F-Xa-Spiegel von 0,2 bis 0,4 I.E./ml zu erreichen. Bei den 10 Patienten, die Dalteparin zur Thromboseprophylaxe erhielten, traten keine thromboembolischen Ereignisse auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

Zur Liquörgängigkeit liegen keine Ergebnisse vor.

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik einer zweimal täglichen subkutanen Anwendung von Dalteparin, gemessen als 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 der folgenden Tabelle dargestellt. Nach der Korrektur für das Körpergewicht 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.

Siehe Tabelle auf Seite 8

Pharmakokinetische Parameter von Dalteparin bei Kindern und Jugendlichen

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

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

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität nach intravenöser und subkutaner Applikation traten bei verschiedenen Tierarten, in Abhängigkeit von der Dosis, innere Blutungen und Hämatoome auf. Osteoporotische Effekte traten in einer 6-Monats-Untersuchung am Hund und in einer 52-Wochen-Studie bei der Ratte auf. Die Ausbildung von Katarakten wird in der hohen Dosierung (25 mg/kg KG [Körpergewicht]) bei der Ratte verstärkt. Die Wundheilung, die Heilung von Knochenbrüchen und die Rekalzifizierung des Knochens werden im Tierversuch durch Heparin verzögert.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fragmin 10 ml Multidose enthält 14 mg/ml Benzylalkohol als Konservierungsmittel; Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fragmin 10 ml Multidose Injektionslösung mit Konservierungsmittel Benzylalkohol in einer Durchstechflasche (10 ml Inhalt) zur Mehrfachentnahme ist bei unversehrtem Behältnis 2 Jahre haltbar.

Nach Öffnen der Durchstechflasche sollte die Lösung nicht länger als 14 Tage angewendet werden.

Fragmin 10 ml Multidose verdünnt mit Natriumchlorid-(9 mg/ml) oder Glucose-Lösung (50 mg/ml) auf eine Konzentration von 2 500 I.E./ml: Chemische und physikalische Stabilität wurde für 48 Stunden bei 25 °C nachgewiesen, bei Lagerung in einer Polypropylenspritze oder einer Glasflasche.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens und Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Verwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OP mit 1 Durchstechflasche à 10 ml Injektionslösung [N 1]

Klinikpackungen:

4 Durchstechflaschen à 10 ml Injektionslösung

5 Durchstechflaschen à 10 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wenn eine Verdünnung auf eine Konzentration von 2 500 I.E./ml erforderlich ist, kann Fragmin 10 ml Multidose mit Natriumchlorid-(9 mg/ml) oder Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) in Glasflaschen und Kunststoffbehältnissen verdünnt werden. Siehe Verdünnungstabelle in Abschnitt 4.2.

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

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

Umfassende Anweisungen zur Verabreichung von Fragmin 10 ml Multidose finden Sie in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

36131.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Juni 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt