



Fragmin® 4 ml Multidose

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fragmin® 4 ml Multidose
25.000 I.E./ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dalteparin-Natrium

1 Durchstechflasche mit 4 ml Injektionslösung enthält pro ml:
Dalteparin-Natrium 25.000 I.E.* Anti-Faktor-Xa
(1 mg Dalteparin-Natrium entspricht 110 bis 210 I.E. AXa)

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält 14 mg Benzylalkohol pro Milliliter.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist steril, klar, farblos bis gelblich und hat einen pH-Wert von 5,0 bis 7,5.

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 Therapie akuter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, wenn keine thrombolytische oder chirurgische Behandlung indiziert ist
- Zur Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologischen Patienten
- Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration.

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.

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.

| 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 Therapie akuter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, wenn keine thrombolytische oder chirurgische Behandlung indiziert ist.

Die subkutane Injektion von Dalteparin erfolgt entweder ein- oder zweimal täglich. Eine gleichzeitige Antikoagulation mit oralen Vitamin-K-Antagonisten kann sofort begonnen werden. Die Kombinationstherapie wird so lange fortgesetzt, bis die Werte des Prothrombinkomplexes im therapeutischen Bereich liegen (normalerweise mindestens 5 Tage).

Bei onkologischen Patienten wird keine Kombinationstherapie durchgeführt. Die Therapie mit Dalteparin beträgt normalerweise 30 Tage. Die empfohlene Anwendung ist einmal täglich.

– **Anwendung einmal täglich** – 200 I.E./kg Körpergewicht einmal täglich subkutan, bis maximal 18.000 I.E.

Für die ambulante Behandlung stehen Fragmin Fertigspritzen zur Verfügung. Die Dosierung kann entsprechend unten stehender Tabelle angepasst werden.

– **Anwendung zweimal täglich** – alternativ kann eine Dosis von 100 I.E./kg Körpergewicht zweimal täglich subkutan verabreicht werden. Die Injektion sollte alle 12 Stunden erfolgen. Auch hierbei sollte die Gesamtdosis von 18.000 I.E. pro Tag nicht überschritten werden.

Eine Überwachung der Antikoagulationswirkung (z. B. Anti-Faktor-Xa-Spiegel) ist im Allgemeinen nicht erforderlich, sollte jedoch bei bestimmten Patientengruppen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Blutproben sollten bei maximalen Plasmaspiegeln (3 bis 4 Stunden nach einer subkutanen Injektion) entnommen werden. Empfohlene Plasmaspiegel-Peaks liegen zwischen 0,5 und 1,0 I.E. Anti-Faktor-Xa/ml.

Zur Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologischen Patienten

Die empfohlene Dosis beträgt etwa 150 I.E./kg KG subkutan einmal täglich (normalerweise 5 Monate). Die Tagesdosierungen bei Verwendung von Fertigspritzen sind in der Tabelle auf Seite 2 aufgeführt.

| Körpergewicht (kg) | Tagesdosis (I.E.) | Fertigspritzen |
|--------------------|-------------------|------------------------------------|
| 46 bis 56 | 10.000 | einmal täglich Fragmin 10.000 I.E. |
| 57 bis 68 | 12.500 | einmal täglich Fragmin 12.500 I.E. |
| 69 bis 82 | 15.000 | einmal täglich Fragmin 15.000 I.E. |
| > 83 | 18.000 | einmal täglich Fragmin 18.000 I.E. |

Fragmin® 4 ml Multidose



| Körpergewicht (kg) | Tagesdosis (I.E.) | Fertigspritzen |
|--------------------|-------------------|------------------------------------|
| ≤56 | 7.500 | einmal täglich Fragmin 7.500 I.E. |
| 57 bis 68 | 10.000 | einmal täglich Fragmin 10.000 I.E. |
| 69 bis 82 | 12.500 | einmal täglich Fragmin 12.500 I.E. |
| 83 bis 98 | 15.000 | einmal täglich Fragmin 15.000 I.E. |
| ≥99 | 18.000 | einmal täglich Fragmin 18.000 I.E. |

Empfohlene Dosisreduktionen bei onkologischen Patienten (Thrombozytopenie, Nierenversagen):

Thrombozytopenie, verursacht durch Chemotherapie – 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 (siehe Tabelle unten).

Wenn die Werte sich erholt haben und die Thrombozytenzahl wieder über 100.000/mm³ liegt, sollte die Behandlung mit der vollen Dosierung fortgesetzt werden.

Nierenversagen – Bei Nierenversagen sollte der Anti-Faktor-Xa-Spiegel überwacht werden. Wenn der Anti-Faktor-Xa-Spiegel unter oder über dem therapeutischen Bereich (4 bis 6 Stunden nach Verabreichung) liegt, sollte die Dalteparin-Dosis entsprechend nach oben oder unten korrigiert werden. Der therapeutische Bereich sollte von einem in der Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen erfahrenen Arzt definiert werden. Die Messung des Anti-Faktors Xa sollte nach 3 bis 4 weiteren Dosierungen erneut vorgenommen und die Dosisanpassung so lange wiederholt werden, bis der therapeutische Bereich erreicht wird.

Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämodialyse

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

Patienten mit hohem Blutungsrisiko:
Kontinuierliche Antikoagulation:
Bolusinjektion von 5 bis 10 I.E. Anti-Faktor Xa (Anti-F-Xa)/kg KG, anschließend 4 bis 5 I.E. Anti-F-Xa/kg KG/ Stunde

Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko:
Antikoagulation mittels einmaliger Bolusgabe (bei einer Dialysedauer bis zu 5 Stunden):
85 I.E. Anti-F-Xa/kg KG.

Kontinuierliche Antikoagulation:
Initiale Bolusinjektion von 30 bis 35 I.E. Anti-F-Xa/kg KG, anschließend 10 bis 15 I.E. Anti-F-Xa/kg KG/ Stunde

Zur Vermeidung von Fibrinbildung während der Dialyse sollte bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko ein Plasma-anti-F-Xa-Spiegel von ≥0,5 I.E./ml erreicht werden. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko sollte der Plasma-anti-F-Xa-Spiegel zwischen 0,2 bis 0,3 I.E./ml, maximal bis 0,4 I.E./ml 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.

Globale Gerinnungstests, wie z. B. aPTT, eignen sich nicht zur Überwachung einer Fragmin-4-ml-Multidose-Gabe während der Dialyse.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Injektion bei der peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen, der Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei internistischen Patienten mit vorübergehender eingeschränkter Mobilität, Therapie venöser Thromboembolien, Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologischen Patienten

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 4 ml Multidose exakt subkutan und langsam zu injizieren. Fragmin 4 ml Multidose darf nicht intramuskulär injiziert werden.

Dauer der Anwendung

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.

Die Therapie akuter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, wenn keine thrombolytische oder chirurgische Behandlung indiziert ist, sollte mindestens 5 Tage dauern. Bei onkologischen Patienten ist die empfohlene Anwendungsdauer 30 Tage.

Die anschließende Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologischen Patienten sollte 5 Monate dauern.

Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämodialyse wird Fragmin 4 ml Multidose während der Dauer der Dialyse angewendet.

Hinweis

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Dalteparin-Natrium nicht nachgewiesen. In den Abschnitten 5.1 und 5.2 sind die derzeit vorliegenden Daten aufgeführt. Es können jedoch keine Dosierungsangaben gemacht werden.

Kontrolle des Plasma-Anti-F-Xa-Spiegels bei Kindern

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

Wie bei allen Antikoagulanzen besteht auch bei Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose die Gefahr systemischer Blutungen. Bei frisch operierten Patienten sollte die Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose in hohen Dosen mit erhöhter Vorsicht erfolgen. Nach Behandlungsbeginn sollten die Pa-

Dosisreduktion von Dalteparin bei Thrombozytenwerten von 50.000 bis 100.000/mm³

| Körpergewicht (kg) | Anfangsdosis (I.E.) | Reduzierte Dosis (I.E.) | Durchschnittliche Reduktion in % |
|--------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|
| ≤56 | 7.500 | 5.000 | 33 |
| 57 bis 68 | 10.000 | 7.500 | 25 |
| 69 bis 82 | 12.500 | 10.000 | 20 |
| 83 bis 98 | 15.000 | 12.500 | 17 |
| ≥99 | 18.000 | 15.000 | 17 |



tienten 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-F-Xa-Spiegels erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Fragmin 4 ml Multidose darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dalteparin-Natrium, andere niedermolekulare Heparine oder unfraktionierte Heparine 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.

Fragmin 4 ml Multidose darf wegen des Gehalts an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.

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 Blutungsbereitschaft 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 4 ml Multidose darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Während der Behandlung mit Fragmin 4 ml Multidose sind intramuskuläre Injektionen anderer Arzneimittel wegen der Gefahr von Hämatomen zu vermeiden.

Fragmin 4 ml Multidose sollte nicht angewendet werden bei:

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

Fragmin 4 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 Antikoagulationen und/oder Acetylsalicylsäure,
- Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörungen,
- unkontrolliertem Bluthochdruck oder diabetischer Retinopathie.

Bei Patienten mit einer Operation in der jüngeren Vergangenheit müssen hohe Dosen von Dalteparin, wie sie beispielsweise zur Behandlung akuter tiefer Venenthrombosen oder einer Lungenembolie eingesetzt werden, vorsichtig angewendet werden.

Vor Beginn einer Prophylaxe oder Therapie 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 langdauernder 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 Antikoagulationen, 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 abgewartet 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 Thromboseereignissen, durchgeführt werden.

Bei der Therapie und Rezidivprophylaxe tiefer Venenthrombosen ist eine 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) oder schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15 bis 29 ml/min), stark untergewichtigen oder krankhaft adipösen Patienten, Schwangeren oder Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder mit erhöhter Neigung zu Thromboseereignissen, 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.

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 Plasmakaliumspiegel oder bei Einnahme kaliumsparender Arzneimittel. Das Risiko einer Hyperkaliämie scheint mit der Dauer der Therapie zu steigen, ist aber normalerweise reversibel. Der Plasmakaliumspiegel sollte bei Risikopatienten vor der Heparinbehandlung gemessen werden.

Beeinflussung von Laborwerten:

Wie durch Heparin können durch Fragmin 4 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 %)o)
4. Verfälschung des Ergebnisses des Bromsulphthalein-Testes

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

Bei der Behandlung von Kindern sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Wenn Dalteparin bei Kindern eingesetzt wird, sollten die Plasma-Anti-F-Xa-Spiegel überwacht werden.

Die Verabreichung von Arzneimitteln, die Benzylalkohol als Konservierungsmittel enthalten, bei frühgeborenen Neugeborenen wurde mit dem tödlichen „Gasping-Syndrom“ assoziiert (siehe Abschnitt 4.6).

Arzneimittel, die Benzylalkohol enthalten, dürfen bei früh- oder neugeborenen Kindern nicht eingesetzt werden. Bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren kann Benzylalkohol toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 6.1). Es stehen benzylalkoholfreie Fragmin-Präparate (Fertigspritzen und Ampullen) zur Verfügung.

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.

Fragmin 4 ml Multidose enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,2 ml Injektionslösung.

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, Sulfipyrazon, Probenecid, Etacrynsäure i.v., Zytostatika und hochdosierte 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 4 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 gleichzeitige 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 4 ml Multidose enthält Benzylalkohol als Konservierungsmittel, das möglicherweise die Plazenta passieren kann. Deshalb sollte Fragmin 4 ml Multidose während der Schwangerschaft nicht verwendet werden. 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 Blutungs-

neigung 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 bis 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.

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 4 ml Multidose zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Fragmin 4 ml Multidose für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Aktuelle klinische Daten lassen keinen Schluss zu, dass Dalteparin-Natrium die Fertilität beeinträchtigt. Untersuchungen von Dalteparin-Natrium am Tiermodell ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, des Paarungsverhaltens oder der peri- und postnatalen Entwicklung.

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

Fragmin 4 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 bis < 1/10)



Fragmin® 4 ml Multidose

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
 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 Hämatomate berichtet. Diese Ereignisse haben zu neurologischen Komplikationen unterschiedlicher Ausprägung, wie z. B. langdauernde oder permanente Paralyse, geführt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Häufig tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparin eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozytenwerten zwischen 100.000/ μ l und 150.000/ μ l 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/ μ l 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/Thromboembolien, 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 4 ml Multidose sofort abzusetzen. Der Patient muss darüber informiert werden, dass bei ihm auch in Zukunft keine heparinhaltigen Arzneimittel mehr angewendet werden dürfen. Hinweis zur Kontrolle der Thrombozytenwerte siehe Abschnitt 4.4.

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

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

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 Lipase-werte |
| 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 Knochen-erkrankungen | Nicht bekannt | Osteoporose nach längerer Anwendung kann nicht ausgeschlossen werden |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Sehr selten | Hypoadosteronismus, 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.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

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 4 ml Multidose in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung und dem Thromboserisiko zu unterbrechen.

Fragmin® 4 ml Multidose



Therapie der Überdosierung

Zur Inaktivierung von Fragmin 4 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: Antikoagulantien, ATC-Code: B01AB04

Das als Wirkstoff in Fragmin 4 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) geringer 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 waren, 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 Blutungsergebnisse 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.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Kindern sind die Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dalteparin begrenzt. Wenn Dalteparin bei diesen Patienten eingesetzt wird, sollten die Plasma-Anti-F-Xa-Spiegel überwacht werden.

In der größten prospektiven Studie 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 untersucht (Nohe et al., 1999).

In dieser Studie traten bei den 10 Patienten, die Dalteparin zur Thromboseprophylaxe erhielten, keine thromboembolischen Ereignisse auf. Bei den 23 Patienten, die Dalteparin zur primären Thrombostherapie von arteriellen- und Venenthrombosen erhielten,

kam es bei 7/23 (30 %) zu einer kompletten Rekanalisation, bei ebenfalls 7/23 (30 %) zu einer partiellen Rekanalisation und bei 9/23 (40 %) zu keiner Rekanalisation. Bei den 8 Patienten, die Dalteparin zur Sekundärtherapie nach erfolgreicher Thrombolysen erhielten, wurde die Rekanalisation aufrechterhalten oder verbessert. Bei 5 Patienten, die Dalteparin zur Sekundärtherapie nach erfolgloser Thrombolysen erhielten, konnte keine Rekanalisation festgestellt werden. Geringfügige Blutungen, die bei 2/48 Kindern (4 %) berichtet wurden, gingen nach einer Dosisreduktion zurück. Die Thrombozytenzahl der Patienten lag zwischen 37.000 und 574.000/ μ l. Die Autoren schrieben eine Thrombozytenzahl unter dem Normalwert (150.000/ μ l) einer immunsuppressiven Therapie zu. Eine Verminderung der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % gegenüber dem Ausgangswert als Zeichen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ 2 (HIT 2) wurde bei keinem Patienten beobachtet. Sowohl bei der Prophylaxe- als auch bei den Therapiegruppen stand die Dalteparin-Dosis (I.E. Anti-Faktor-Xa/kg KG) zur Erreichung der Ziel-anti-Faktor-Xa-Aktivität (I.E./ml) in umgekehrten Verhältnis zum Alter ($r^2 = 0,64$, $p = 0,017$; $r^2 = 0,13$; $p = 0,013$). Die Vorhersehbarkeit der antithrombotischen Wirkung von gewichtsabhängigen Dosierungen scheint im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern verringert zu sein. Möglicherweise hängt dies mit einer veränderten Plasmaeiweißbindung zusammen (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Injektion von Dalteparin-Natrium wird ein maximaler Serumspiegel (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.

Studie Nohe et al. (1999): Demografische Daten und Studiendesign

| Studiendesign | Patienten | Diagnose | Indikation, Fragmin-Dosis, Ziel-anti-Faktor-Xa-Aktivität, Therapiedauer | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|--|
| monozentrische, offene Studie; n = 48 | <u>Alter</u> Frühgeburt (31 Wochen) bis 18 Jahre <u>Geschlecht</u> 32 Jungen, 16 Mädchen | arterielle- und Venenthrombosen, PVID, PPH | <u>Prophylaxe</u> (n = 10) 95 \pm 52 I.E. Anti-Faktor-Xa (Anti-F-Xa)/kg KG s.c. einmal täglich 0,2 bis 0,4 I.E./ml 3 bis 6 Monate | <u>Primärtherapie</u> (n = 25) 129 \pm 43 I.E. Anti-Faktor-Xa (Anti-F-Xa)/kg KG s.c. einmal täglich 0,4 bis 1,0 I.E./ml 3 bis 6 Monate | <u>Sekundärtherapie</u> (n = 13) 129 \pm 43 I.E. Anti-Faktor-Xa (Anti-F-Xa)/kg KG s.c. einmal täglich 0,4 bis 1,0 I.E./ml 3 bis 6 Monate |



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 Liquorgängigkeit liegen keine Ergebnisse vor.

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

Kinder und Jugendliche

Säuglinge unter etwa 2 bis 3 Monaten oder solche mit einem Körpergewicht unter 5 kg haben, wahrscheinlich aufgrund ihres höheren Verteilungsvolumens, einen erhöhten Bedarf an NMH pro kg KG. Weitere Erklärungsalternativen für den erhöhten Bedarf an NMH pro kg KG bei kleinen Kindern sind u. a. eine veränderte Pharmakokinetik von Heparin und/oder eine verminderte antithrombotische Wirkung von Heparin bei Kindern durch eine verringerte Plasmakonzentration von Antithrombin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies 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 Applikationen traten bei verschiedenen Tierarten, in Abhängigkeit von der Dosis, innere Blutungen und Hämatome 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) 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 pränatalexponierter Feten beobachtet. Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde nicht nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fragmin 4 ml Multidose enthält 14 mg/ml Benzylalkohol als Konservierungsmittel, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salz-

säure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Fragmin 4 ml Multidose ist kompatibel mit isotonischer Kochsalzlösung (9 mg/ml) oder isotonischer Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) in Glasflaschen und Kunststoffbehältern.

Verträglichkeitsuntersuchungen von Fragmin 4 ml Multidose mit anderen Produkten liegen nicht vor.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fragmin 4 ml Multidose Injektionslösung mit Konservierungsmittel Benzylalkohol in einer Durchstechflasche (4 ml Inhalt) zur Mehrfachentnahme ist bei unversehrtem Behälter 2 Jahre haltbar.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen (Brombutyl) und einem versiegelten Flip-Off-Verschluss.

Packung mit 1 Durchstechflasche à 4 ml Injektionslösung [N1].

Klinikpackung mit 5 Durchstechflaschen à 4 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

69428.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. August 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin