

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fragmin® 4 ml Multidose

25.000 I.E./ml, Injektionslösung

Dalteparin-Natrium

Bitte lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Bewahren Sie diese Information zusammen mit dem Arzneimittel auf.

Ihr Arzt hat Ihnen ein wirksames Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe und Thrombotherapie verschrieben. Den Nutzen von Fragmin 4 ml Multidose schätzt Ihr Arzt für Sie höher ein, als die möglichen Risiken, die mit seiner Anwendung einhergehen können.

• Sobald Sie Beschwerden bemerken, die Sie bisher nicht hatten und nicht einordnen können, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

- **Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.**

Die kursiv geschriebenen Informationen sind Zusatzinformationen für Ihren Arzt.

Was in dieser Packungsbeilage steht Spalte

- 1. Was ist Fragmin 4ml Multidose und wofür wird es angewendet?**
 - 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fragmin 4ml Multidose beachten?**
 - 3. Wie wenden Sie Fragmin 4ml Multidose richtig an (*Dosierung*)?**
 - 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
 - 5. Wie ist Fragmin 4ml Multidose aufzubewahren?**
 - 6. Weitere Informationen zum Produkt**
 - 7. Adressen**
 - 8. *Hinweise für den Arzt***
-

1. Was ist Fragmin 4ml Multidose und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Fragmin 4 ml Multidose heißt Dalteparin-Natrium und ist ein niedermolekulares Heparin.

Fragmin 4 ml Multidose beeinflusst die Gerinnung des Blutes. Es hilft, die Bildung oder das Wachstum von Blutgerinnseln in den tiefen Venen vorbeugend zu verhindern (*Prophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien*). Außerdem hilft es, Blutgerinnsel in den tiefen Venen aufzulösen (*Therapie tiefer Venenthrombosen*).

Fragmin 4 ml Multidose wird angewendet

- zur Vorbeugung von tiefen Venenthrombosen während und nach Operationen bei niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko für Thrombosen und Lungenembolien,
- zur Vorbeugung von tiefen Venenthrombosen, bei einer akuten Erkrankung, die mit einer Bettlägerigkeit oder Einschränkung der Beweglichkeit einhergeht (z. B. *eingeschränkte Leistungsfähigkeit des Herzens, Beeinträchtigung der Lungenfunktion oder schwere Infektion*),
- zur Behandlung akuter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, wenn keine thrombolytische oder chirurgische Behandlung angezeigt ist,

- zur Vorbeugung von erneuten tiefen Venenthrombosen bei onkologischen Patienten,
- zur Gerinnungshemmung bei der Blutwäsche durch eine künstliche Niere oder durch Filtration (*Hämodialyse und Hämofiltration*).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fragmin 4ml Multidose beachten?

2.1 Fragmin 4ml Multidose darf nicht angewendet werden (*Gegenanzeigen*)



- wenn Sie überempfindlich (*allergisch*) gegen Dalteparin-Natrium, andere niedermolekulare Heparine oder Heparin, Produkte aus Schweinefleisch oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn bei Ihnen eine durch Heparin oder Dalteparin-Natrium verursachte zu niedrige Blutplättchenanzahl (HIT II) bekannt ist oder vermutet wird;
- bei Frühgeborenen oder Neugeborenen.

Bei dialysepflichtigem Nierenversagen sind die nachstehenden Gegenanzeigen wegen der Notwendigkeit einer Gerinnungshemmung beim Kreislauf außerhalb des Körpers als relativ anzusehen:

- wenn Sie innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Behandlung Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, am Auge oder Ohr hatten;

- wenn Sie innerhalb der letzten 3 Monate behandlungsbedürftige Blutungen hatten, wie z. B. Magen-Darm-Blutungen, Blutungen innerhalb des Schädels oder Blutungen im Auge;
- wenn Sie an einer schweren Störung der Blutgerinnung leiden, z. B. durch Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen;
- wenn bei Ihnen der Verdacht auf eine mögliche Funktionsstörung bzw. Verletzung des Gefäßsystems besteht, wie z. B. Magen- und/oder Darmgeschwüre, unkontrollierbar starker Bluthochdruck, z. B. unterer Wert größer 105 mmHg, ein durch eine Einblutung ins Gehirn verursachter Schlaganfall (innerhalb von 3 Monaten vor der Behandlung), Erweiterung eines Hirngefäßes (*Aneurysma der Hirnarterien*), Erkrankungen der Netzhaut des Auges, Glaskörperblutungen, Entzündung der Herzinnenhaut (*Endokarditis lenta, akute oder subakute Endokarditis septica*) und bei drohender Frühgeburt
- bei bestimmten Narkoseformen (Spinal-, Epiduralanästhesie) dürfen keine hohen Dosen von Fragmin 4 ml Multidose angewendet werden.

2.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen



Stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt vor der Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose weiß:

- wenn Sie gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die die Blutgerinnung hemmen, z. B. Aspirin, Marcumar;
- bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen oder Magengeschwüren in der Krankengeschichte;
- bei Nieren- und Harnleitersteinen;
- wenn bei Ihnen der Verdacht auf einen bösartigen Tumor mit Blutungsneigung besteht;
- wenn Sie eine verminderte Anzahl oder eine Funktionsstörung der Blutplättchen (*Thrombozyten*) haben;
- bei chronischem Alkoholismus wegen der möglichen erhöhten Blutungsneigung;
- wenn Sie an unkontrollierbarem Bluthochdruck oder an einer diabetisch bedingten Veränderung des Augenhintergrunds leiden.

Eine Langzeitbehandlung mit Heparin wurde mit dem Risiko für Knochenbrüche (Osteoporoserisiko) in Verbindung gebracht. Obwohl dies nicht bei Fragmin beobachtet wurde, kann ein solches Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Patientengruppen

Bei Kindern und älteren Patienten, Patienten mit Nierenversagen, starkem Untergewicht, krankhaftem Übergewicht oder Schwangerschaft wird Ihr Arzt gegebenenfalls die Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose überwachen (*Anti-Xa-Wert im Blut*).

Kinder und Jugendliche

Dosierungsempfehlungen bei Kindern basieren auf klinischen Erfahrungen. Aus klinischen Studien liegen nur begrenzte Daten vor, die Ihrem Arzt bei der Ermittlung der Dosierung von Fragmin 4 ml Multidose helfen werden.

Fragmin 4 ml Multidose enthält Benzylalkohol

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen.



Bitte informieren Sie alle weiteren Ärzte, bei denen Sie in Behandlung sind, dass bei Ihnen Fragmin 4 ml Multidose eingesetzt wird. Dies ist wichtig, da während der Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose bestimmte Behandlungsmaßnahmen, z. B. Injektionen in die Muskulatur, Zahnoperationen oder örtliche Betäubungen in der Nähe des Rückenmarks, mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden sein können.

2.3 Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose zusammen mit anderen Arzneimitteln (Wechselwirkungen)



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

Bei der Verwendung von Fragmin 4 ml Multidose sind folgende Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen anderer Arzneimittel (die Wirkstoffbezeichnungen finden Sie auf der Packung und der Packungsbeilage Ihrer Medikamente) nicht auszuschließen:

Die Wirkung von Fragmin 4 ml Multidose wird verstärkt durch Arzneimittel,

- die zur Behandlung von Rheuma, Schmerzen und Entzündungen angewendet werden (*nichtsteroidale Antirheumatika, z. B. Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Indometacin*),
- die zur Auflösung von Blutgerinnseln angewendet werden (*Fibrinolytika, GP-IIb/ IIIa-Rezeptorantagonisten*),
- die z. B. zur Hemmung der Blutgerinnung angewendet werden (*Dicumarole, Ticlopidin, Clopidogrel, Dipyridamol*),
- die z. B. zu schnellem Blutersatz angewendet werden (*Dextrane*),

- die z. B. zur Behandlung von Gicht angewendet werden (*Sulfinpyrazon, Probenecid*),
- die z. B. im Rahmen einer Chemotherapie angewendet werden (*Zytostatika*),
- die z. B. im Rahmen einer hochdosierten Penicillintherapie angewendet werden
- und durch Etacrynsäure i.v.

Die Wirkung von Fragmin 4ml Multidose wird abgeschwächt durch Arzneimittel,

- die z. B. zur Behandlung von Allergien angewendet werden (*Antihistaminika*),
- die z. B. zur Behandlung bei Herzmuskelschwäche angewendet werden (*Digitalispräparate*),
- die z. B. zur Behandlung bakterieller Infektionen angewendet werden (*Tetracycline [Antibiotika]*),
- die zur Erweiterung der Herzkranzgefäße angewendet werden (*intravenöse Nitroglycerininfusion*),
- die Vitamin C (*Ascorbinsäure*) enthalten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Serum-Kalium-Spiegel erhöhenden Arzneimitteln und Fragmin 4 ml Multidose erfolgt nur unter besonderer Überwachung durch den Arzt.

2.4 Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/ Gebärfähigkeit



Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Hinweis:

Wenn Sie schwanger sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da er vor Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchführen wird.

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) zur Verfügung.

Wenn Sie mit Fragmin 4 ml Multidose behandelt werden, darf bei Ihnen während der Geburt keine Rückenmarksanästhesie (*Periduralanästhesie*) durchgeführt werden.

Stillzeit

Der Wirkstoff von Fragmin 4 ml Multidose geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ein gerinnungshemmender Effekt auf den Säugling ist unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Zeugungs-/ Gebärfähigkeit

Aktuelle klinische Daten lassen keinen Schluss zu, dass Fragmin 4 ml Multidose die Zeugungs-/ Gebärfähigkeit beeinträchtigt.

2.5 Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen



Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Fragmin 4 ml Multidose enthält Natrium

Fragmin 4 ml Multidose enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,2 ml Injektionslösung, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wenden Sie Fragmin 4ml Multidose richtig an? (Dosierung)

Fragmin 4ml Multidose wird Ihnen in der Regel von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht.

Zur Vorbeugung und akuter Behandlung tiefer Venenthrombosen

Ihr behandelnder Arzt hat die für Sie notwendige Dosierung unter Berücksichtigung Ihres individuellen Thromboserisikos (im Rahmen der Vorbeugung von tiefen Venenthrombosen) bzw. Körpergewichts (im Rahmen der Behandlung der tiefen Venenthrombosen) festgelegt.

Üblicherweise erfolgt die Anwendung mit der vom Arzt festgelegten Dosis einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Alternativ kann der Arzt zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen eine zweimal tägliche Anwendung mit der halben Dosis (alle 12 Stunden) vorsehen.

Dosierungstabellen und zusätzliche Hinweise für den Arzt siehe Abschnitt 8.

Die Injektion wird Ihnen von einem Arzt oder dem Pflegepersonal verabreicht.

Für die Anwendung zu Hause stehen Fragmin-Fertigspritzen zur Verfügung.

Zur Vorbeugung und Behandlung tiefer Venenthrombosen wird Fragmin 4 ml Multidose unter die Haut (*subkutan*) verabreicht.

Die Injektion erfolgt subkutan in eine von zwei Fingern geformte Hautfalte vorzugsweise am Bauch (seitlich des Nabels) oder auf der Vorderseite des Oberschenkels. Die Hautfalte darf während der Injektion nicht gelockert werden.

Die Injektionslösung darf in diesem Fall nicht in die Vene (*intravenös*) oder in den Muskel (*intramuskulär*) injiziert werden.

Fragmin 4 ml Multidose sollte so lange angewendet werden, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

Gerinnungshemmung bei der Hämodialyse und Hämofiltration

Ihr behandelnder Arzt hat die für Sie notwendige Dosierung unter Berücksichtigung der individuellen Verhältnisse festgelegt.

Dosierungstabellen und zusätzliche Hinweise für den Arzt siehe Abschnitt 8.

Wenn Sie sich einer Hämodialyse oder Hämofiltration (Verfahren zur Blutreinigung) unterziehen, wird Fragmin 4 ml Multidose in Ihre Vene oder in den Schlauch des Dialysegeräts während der Dauer der Dialyse verabreicht.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

Wenn Sie eine größere Menge Fragmin 4 ml Multidose angewendet haben, als Sie sollten

Benachrichtigen Sie einen Arzt, da im Falle einer Überdosierung ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Wenn Sie die Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose vergessen haben

Es sollte auf keinen Fall die doppelte Menge gespritzt werden, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Bei Unklarheiten über die Dosierung fragen Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Fragmin 4 ml Multidose abbrechen

Bitte setzen Sie Fragmin 4 ml Multidose nicht eigenmächtig ab, da sich sonst Ihr Thromboserisiko erhöht und der Behandlungserfolg gefährdet ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Bei der Anwendung zur Vorbeugung von Thrombosen kam es bei etwa 3% der Patienten zu Nebenwirkungen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Bedeutsame Nebenwirkungen oder Zeichen, auf die Sie achten sollten, und Maßnahmen, wenn Sie betroffen sind

Wenn Sie von einer der nachfolgend genannten Nebenwirkungen betroffen sind, wenden Sie Fragmin 4 ml Multidose nicht weiter an und suchen Sie Ihren Arzt möglichst umgehend auf:

Häufig muss – in Abhängigkeit von der Dosierung und häufiger bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren – mit dem Auftreten von offenen oder verborgenen Blutungen an verschiedenen Körperstellen gerechnet werden, dies insbesondere an Haut, Schleimhäuten, Wunden sowie im Bereich des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts. Die Ursache dieser Blutungen sollte abgeklärt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Ebenfalls häufig tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparinen ein leichter, vorübergehender Abfall der Blutplättchenanzahl (*Thrombozytopenie Typ I*) auf. Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden.

Selten wird ein schwerer Abfall der Blutplättchenanzahl (*Thrombozytopenie Typ II*) beobachtet, der in der Regel 6 bis 14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Patienten mit bestehender Heparinallergie aber unter Umständen innerhalb von Stunden, beginnt. In solchen Fällen ist Fragmin 4 ml Multidose sofort abzusetzen. Bei diesen Patienten dürfen dann auch in der Zukunft keine heparinhaltigen Arzneimittel mehr angewendet werden.

Sehr selten traten schwere Blutungen (*retroperitoneale oder intrakranielle/zerebrale Blutungen*) auf, die in sehr seltenen Fällen einen tödlichen Ausgang nahmen. In Einzelfällen wurden im Zusammenhang mit einer örtlichen Betäubung (*Spinal- oder Epiduralanästhesie oder postoperativen Verweilkathetern*) Einblutungen im Bereich des Rückenmarks beobachtet. Diese haben zu Nervenschäden unterschiedlicher Ausprägung, wie z. B. langdauernder oder dauerhafter Lähmung, geführt (siehe Abschnitt 2.2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Fragmin 4 ml Multidose in Verbindung stehen, werden im Folgenden nach Organzugehörigkeit aufgeführt:

Systemorgan- klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	leichter vorübergehender Abfall der Blutplättchenanzahl
	Selten	allergisch bedingter, schwerer Abfall der Blutplättchenanzahl

Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit (z. B. Übelkeit, Kopfschmerz, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Nesselsucht [Urtikaria], Erbrechen, Juckreiz [Pruritus], Atemnot [Dyspnoe, Bronchospasmus], Blutdruckabfall)
	Selten	allergische Reaktionen
	Sehr selten	allergischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Blutungen im Gehirn
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	verlangsamter Herzschlag, erniedrigter Blutdruck
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutungen
	Sehr selten	Verengung der Gefäße (Vasospasmus)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen von Blut (Hämatemesis)
	Selten	Blut im Stuhl (Meläna)
	Sehr selten	Blutungen hinter dem Bauchfell

Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anstieg der Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT) und der Enzyme LDH und Lipase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Verhärtungen, Rötung und Verfärbung an der Injektionsstelle
	Selten	Hautschäden (Hautnekrosen) an der Injektionsstelle, Haarausfall (Alopezie)
	Nicht bekannt	Ausschlag (Rash)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Osteoporose nach längerer Anwendung ist nicht auszuschließen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Blutzuckererkrankung (Diabetes mellitus) kann es zu einem Mangel an Aldosteron (ein körpereigenes Hormon), zu einem erhöhten Serum-Kalium-Spiegel und zur Störung des Säure-Basen-Haushalts kommen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	schmerzhafte Dauererektion des Penis (Priapismus)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	kleinere Blutergüsse an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht bekannt	Einblutungen im Bereich des Rückenmarks (Spinal- oder Epiduralhämatom)
--	---------------	--

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

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

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

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



Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser

Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fragmin 4ml Multidose aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Bitte lagern Sie das Arzneimittel nicht über 25 °C.

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

Nach Öffnen der Durchstechflasche ist die Lösung innerhalb von 14 Tagen zu verbrauchen.

Entsorgung

Es sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um eine Verletzung durch die Spritze zu vermeiden.

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

6. Weitere Informationen zum Produkt

Was eine Durchstechflasche Fragmin 4 ml Multidose enthält

Der Wirkstoff ist 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. Anti-Faktor-Xa).

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Fragmin 4 ml Multidose enthält 14 mg Benzylalkohol pro Milliliter als Konservierungsmittel. Es darf daher nicht bei früh- oder neugeborenen Kindern angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren zu toxischen und allergischen Reaktionen führen. Es sind jedoch auch andere Zubereitungen ohne Benzylalkohol erhältlich (Ampullen und Fertigspritzen).
- Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
- Salzsäure (zur pH-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

Wie Fragmin 4 ml Multidose aussieht

Fragmin 4 ml Multidose ist eine Durchstechflasche mit einer klaren, farblosen bis gelblichen Lösung.

Sie dürfen Fragmin 4 ml Multidose nicht verwenden, wenn Sie Partikel in der Lösung oder eine Verfärbung der Lösung bemerken.

Packungsgrößen

Fragmin 4 ml Multidose ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche à 4 ml Injektionslösung erhältlich.

7. Adressen

Pharmazeutischer Unternehmer

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

Hersteller

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

2870 Puurs

Belgien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2021.

8. Hinweise für den Arzt

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen

Die Injektion erfolgt subkutan. Fragmin 4ml Multidose darf nicht intravenös oder intramuskulär injiziert werden.

In Abhängigkeit vom Risiko des Patienten werden folgende Dosierungsschemata empfohlen:

Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko		
<i>Präoperativer Beginn am Operationstag</i>		
<i>2 Stunden vor der Operation</i>	<i>Postoperative Phase</i>	
<i>2.500 I.E.</i>	<i>Einmal täglich morgens 2.500 I.E.</i>	
Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko z. B. orthopädische Chirurgie		
<i>1) Präoperativer Beginn am Abend vor der Operation</i>		
<i>Abends am Tag (10 bis 14 Stunden) vor der Operation</i>	<i>Am Operationstag</i>	<i>Postoperative Phase</i>

<i>5.000 I.E.</i>	<i>5.000 I.E. am Abend, ca. 24 Stunden nach Erst- gabe</i>	<i>Einmal täglich abends 5.000 I.E.</i>
2) Präoperativer Beginn am Operationstag		
<i>2 Stunden vor der Opera- tion</i>	<i>8 bis 12 Stunden nach Erstinjektion, jedoch frühestens 4 Stunden nach der Opera- tion</i>	<i>Postoperative Phase</i>
<i>2.500 I.E.</i>	<i>2.500 I.E.</i>	<i>Einmal täglich morgens 5.000 I.E.</i>
3) Postoperativer Beginn*		
<i>4 bis 8 Stunden nach der Operation</i>		<i>Postoperative Phase</i>
<i>2.500 I.E.</i>		<i>Einmal täglich 5.000 I.E., in Abständen von 24 Stunden</i>

** 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.

Die Anwendungsdauer beträgt in der Regel 7 bis 10 Tage. Bei Patienten mit Hüftgelenksoperationen liegen Erfahrungen mit einer Therapiedauer bis zu 5 Wochen vor.

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

Die übliche Dosis beträgt einmal 0,2 ml subkutan aus der 4 ml Multidose (5.000 I.E. Dalteparin-Natrium) täglich zur gleichen Uhrzeit.

Die Anwendungsdauer beträgt üblicherweise bis zu 14 Tage.

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 beginnen. Die Kombinationstherapie wird so lange fortgesetzt, bis die INR-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 folgender Tabelle angepasst werden:

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.

- **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. 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 Dosierung beträgt etwa 150 I.E./kg Körpergewicht s. c. einmal täglich (normalerweise 5 Monate) mittels Fertigspritzen. Die Tagesdosierungen sind in der folgenden Liste angeführt.

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (I.E.)	Fertigspritzen
≤ 56	7.500	Einmal täglich Fragmin 7.500 I.E.
57-68	10.000	Einmal täglich Fragmin 10.000 I.E.

69-82	12.500	Einmal täglich Fragmin 12.500 I.E.
83-98	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 4 ml Multidose 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).

Dosisreduktion von Fragmin 4 ml Multidose bei Thrombozytenwerten zwischen 50.000-100.000/mm³

Körpergewicht (kg)	Anfangsdosis (I.E.)	Reduzierte Dosis (I.E.)	Durchschnittliche Reduktion in %
≤ 56	7.500	5.000	33

57-68	10.000	7.500	25
69-82	12.500	10.000	20
83-98	15.000	12.500	17
≥ 99	18.000	15.000	17

Wenn die Werte sich erholt haben und die Thrombozytenzahl wieder über 100.000/mm³ liegt, kann 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 Hämofiltration

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, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 10 bis 15 I.E./kg/h 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 Plasma-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 Plasma-Anti-Xa-Spiegel sollte im Bereich von 0,2 bis 0,4 I.E. liegen.

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

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

Epidural-/ Spinalanästhesie

Zwischen der Injektion und der Neuanlage/dem Entfernen eines Epidural-/ Spinalkatheters sollte ein ausreichender Zeitabstand eingehalten 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.

Überdosierung

Inaktivierung von Fragmin 4 ml Multidose im Notfall: Die gerinnungshemmende Wirkung von Dalteparin kann durch Protamin neutralisiert werden. Während die induzierte Verlängerung der Gerinnungszeit vollständig normalisiert wird, wird die Anti-Faktor-Xa-Aktivität nur zu etwa 25 bis 50% aufgehoben:

1 mg Protamin hebt die Wirkung von 100 I.E. (Anti-Faktor Xa) Dalteparin auf.

Eine Überdosierung von Protamin sollte vermieden werden, da Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt.

palde-1v11fami-il-4

((Anmerkung: Die Festlegung/Benennung der Spalten erfolgt bei Drucklegung entsprechend den vom tatsächlichen Format der Gebrauchsinformation vorgegebenen Verhältnissen!))