Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Fragmin® 10000 IE/4 ml - Stechampullen
Wirkstoff: Dalteparin-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist Fragmin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fragmin beachten?
3. Wie ist Fragmin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fragmin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Fragmin und wofür wird es angewendet?

Fragmin ist ein durch Spaltung aus hochmolekularem Heparin gewonnenes niedermolekulares Heparin–Bruchstück (Dalteparin-Natrium). Fragmin beeinflusst den Ablauf der Blutgerinnung. Es verhindert die Entstehung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in den Blutgefäßen. Im Vergleich zum herkömmlichen Heparin besitzt Fragmin eine stark gerinnungshemmende Wirkung bei gleichzeitig verringertem Nebenwirkungsrisiko.

Es wird zur Gerinnungshemmung bei Hämodialyse („Blutwäsche“) und Hämofiltration (Ersatz des Wasseranteils des Blutes durch eine Elektrolytlösung) bei Erwachsenen über 18 Jahre angewendet.

Bei Kindern ab einem Monat und Jugendlichen wird es zur Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen (venöse Thromboembolien oder VTE) angewendet.

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

Fragmin darf nicht angewendet werden,
- wenn bei Ihnen eine Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Dalteparin-Natrium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels, andere niedermolekulare Heparine und/oder Heparin oder gegen Produkte aus Schweinefleisch bekannt ist.
- wenn bei Ihnen eine durch Heparin ausgelöste Thrombozytopenie (zu niedrige Anzahl von Blutplättchen) bekannt ist oder vermutet wird.
- Schwangere, die mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, dürfen während der Geburt auf keinen Fall eine Betäubung im Rückenmark (Kreuzstich) bekommen (siehe **„Schwangerschaft und Stillzeit“)**.

Bei Patienten mit schweren, dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen muss der behandelnde Arzt entscheiden, ob bei den nachstehenden Gegenanzeigen Fragmin angewendet werden darf:
- bei Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, Augen- und/oder Ohrenoperationen.
- bei Blutungen im Gehirn, im Augeninneren oder aktuellen, aktiven Blutungen in anderen Organen.
- bei Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose.

- bei schweren Störungen der Blutgerinnung sowie bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen, z.B. Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Leber-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, stark verminderte Blutplättchenzahl, übermäßig starke Menstruationsblutung.
- bei Erkrankungen mit Verdacht auf eine Funktionsstörung des Gefäßsystems, z.B. Magen- und/oder Darmgeschwüre, unkontrollierter schwerer Bluthochdruck, mit Blutung einhergehender Schlaganfall, krankhafte Ausbuchtungen an der Hirnarterienwand, Erkrankungen der Augennetzhaut, Glaskörperblutungen, Entzündung der Herzinnenhaut (mit oder ohne Sepsis), drohende Fehlgeburt.

Fragmin sollte nicht angewendet werden,

- wenn Sie Nieren- und Harnleitersteine haben.
- bei chronischem Alkoholismus wegen der möglichen erhöhten Blutungsneigung.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt vor der Anwendung von Fragmin weiß,

- wenn bei Ihnen der Verdacht auf einen bösartigen Tumor mit Blutungsneigung besteht.
- wenn bei Ihnen eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung besteht oder wenn Sie ein Magen/Zwölffingerdarmgeschwür in der Krankengeschichte haben.
- wenn bei Ihnen ein Mangel an Blutplättchen oder eine Störung der Blutplättchenfunktion besteht oder wenn Sie an nicht ausreichend behandeltem Bluthochdruck oder an einer Netzhauterkrankung infolge von Bluthochdruck oder Diabetes mellitus leiden.
- wenn Sie gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen, oder ein Risikopatient sind (z.B. bei Diabetes mellitus, stoffwechselbedingter Übersäuerung des Blutes, eingeschränkter Nierenfunktion oder chronischem Nierenversagen) wird Ihr Arzt die Serum-Kaliumwerte kontrollieren.
- wenn Sie gleichzeitig mit oralen gerinnungshemmenden Arzneimitteln (wie z.B. Marcoumar) und/oder mit Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin) behandelt werden (siehe **„Anwendung von Fragmin zusammen mit anderen Arzneimitteln“**).

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an anderen Krankheiten leiden, eine Heparinallergie oder andere Allergien haben, eine chronische oder akute Hämodialyse („Blutwäsche“) erhalten oder andere Arzneimittel nehmen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein.
- Wenn bei Ihnen eine Operation mit Kreuzstich (Epidural- oder Spinalanästhesie) geplant ist, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren wenn Sie danach eine der folgenden Beschwerden bei sich feststellen: Rückenschmerzen, sensorische oder motorische Ausfälle (Gefühllosigkeit und Schwäche in den unteren Gliedmaßen) sowie Darm- oder Blasenfunktionsstörungen.
- Zur Anwendung von Fragmin bei der Vorbeugung von Klappenthrombosen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen liegen keine umfangreichen Erfahrungen vor. Die Anwendung von Fragmin kann daher für diesen Zweck nicht empfohlen werden.
- Erste Anzeichen von Nebenwirkungen, insbesondere Blutungen, sollten Sie sofort Ihrem Arzt melden. Eine höhere Blutungsneigung durch dieses niedermolekulare Heparin kann bei Patienten über 80 Jahre auftreten.
- Besondere Vorsicht ist in den ersten 36 Stunden nach der Geburt geboten.
- Wenn Sie erhöhten Blutdruck haben, muss er laufend kontrolliert werden.
- Die vom Arzt angeordneten regelmäßigen Kontrollen der Blutplättchen sind unbedingt einzuhalten. Bei starkem Absinken der Blutplättchenzahl wird Ihr Arzt die Behandlung abbrechen und Sie darüber informieren, ob Sie zu einem späteren Zeitpunkt eine weitere Behandlung mit Fragmin oder anderen Heparinen erhalten dürfen.
- Nach längerer Anwendung von Heparin könnte ein Risiko für eine Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose) bestehen. Dies wurde zwar mit Dalteparin bisher nicht beobachtet, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Fragmin wird bei Neugeborenen unter einem Monat nicht angewendet.

Anwendung von Fragmin zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Wie bei der Verwendung von hochmolekularem Heparin, sind folgende Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nicht auszuschließen:

Wirkungsverstärkung durch bestimmte schmerzstillende und entzündungshemmende Arzneimittel (z.B. Aspirin), gerinnungshemmende Arzneimittel, Rheumapräparate (Phenylbutazon, Indomethacin), andere gerinnungshemmende Mittel (z.B. Marcoumar), die Blutgefäße erweiternde Mittel (Dipyridamol), Plasmaersatzmittel (Dextrane), Arzneimittel gegen erhöhten Harnsäurespiegel bei Gicht (Sulfinpyrazon, Probenecid), intravenös verabreichte Arzneimittel für die Entwässerung (Etacrynsäure), intravenös verabreichte Antibiotika (Penicillin) und Arzneimittel gegen Tumorerkrankungen.
Wirkungsabschwächung durch die Einnahme von Arzneimittel gegen Allergien (Antihistaminika), bestimmte intravenös verabreichte Arzneimittel gegen Herzerkrankungen (Nitroglycerininfusion), digitalishaltige Herzmedikamente, bestimmte Antibiotika (Tetracycline), Vitamin-C Präparate und Nikotinmissbrauch.
Wirkungsabschwächung von Chinin und bestimmten Arzneimitteln gegen Depressionen (trizyklischen Antidepressiva).

Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen, soll nur mit besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen (siehe **„Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“**).

Patienten mit instabilen Koronargefäßerkrankungen (z.B. instabile Angina pectoris, Non-Q-wave Myokardinfarkt) sollten oral Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung erhalten, sofern nicht kontraindiziert.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Umfassende Erfahrungen bei schwangeren Frauen lassen kein Fehlbildungsrisiko erkennen. Fragmin kann während der Schwangerschaft angewendet werden, Ihr Arzt wird allerdings den Nutzen für Sie gegen das Risiko für das ungeborene Kind abwägen und entscheiden, ob Sie mit Fragmin behandelt werden dürfen.

Im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin wurde über eine geringere Blutungsneigung und ein geringeres Knochenbruchrisiko bei Osteoporose (Verminderung der Knochenmasse) berichtet.

In Untersuchungen an Tieren ergab sich kein Hinweis auf eine Schädigung des Fötus.

Wenn Sie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, dürfen Sie während der Geburt auf keinen Fall eine Betäubung im Rückenmark (Kreuzstich) bekommen. Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie etwa bei Frauen während der letzten Phase der Schwangerschaft, ist erhöhte Vorsicht geboten.

Bei schwangeren Frauen mit künstlichen Herzklappen unter Anwendung von gerinnungshemmenden Höchstdosen von niedermolekularem Heparin wurde über ein Versagen der Therapie berichtet. Die Anwendung von Fragmin bei schwangeren Frauen mit künstlichen Herzklappen wurde nicht ausreichend untersucht.

Dalteparin-Natrium geht in geringen Mengen in die Muttermilch über, jedoch erscheint ein gerinnungshemmender Effekt auf den Säugling unwahrscheinlich.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung darüber, ob ab- oder weitergestillt bzw. ob die Behandlung mit Fragmin fort- oder abgesetzt wird, wird Ihr Arzt unter Abwägung der Vorteile des Stillens für das Kind bzw. der Fragmin-Therapie für die Mutter treffen.

Die bislang vorliegenden klinischen Daten liefern keine Hinweise darauf, dass Dalteparin-Natrium die Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

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

Fragmin enthält Natrium
Fragmin enthält 44,1 mg Natrium pro Stechampulle, entsprechend 2,21% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

3. Wie ist Fragmin anzuwenden?

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

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

Diese Darreichungsform ist nicht für die Anwendung durch den Patienten vorgesehen, außer für die subkutane Selbstinjektion (unter die Haut), siehe **„So injizieren Sie Fragmin“.**

Für die subkutane Selbstinjektion (unter die Haut) steht Ihnen Fragmin auch als Fertigspritze in verschiedenen Stärken zur Verfügung.

Verwenden Sie nur klare farblose bis gelbliche Lösungen.

Die Dosierung und Dauer der Behandlung wird von Ihrem Arzt sorgfältig auf Sie abgestimmt.
Im Allgemeinen werden folgende Dosierungen empfohlen:

Gerinnungshemmung bei Hämodialyse („Blutwäsche“) und Hämofiltration (Ersatz des Wasseranteils des Blutes durch eine Elektrolytlösung)
⇒ Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko
Bei einer Hämodialyse und Hämofiltration, die bis zu 4 Stunden dauert, kann auch eine einzelne Bolus Injektion von 5000 IE entweder intravenös oder in den Schlauch des Dialysegeräts verabreicht werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5000 IE; alternativ kann bei klinischer Indikation eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden.

Die 5000 IE Startdosis im Single-Bolus-Dosierungsschema kann, je nach Resultat der vorhergehenden Dialyse, von Behandlung zu Behandlung angepasst werden. Bis zum Erreichen eines zufriedenstellenden Ergebnisses kann die Dosierung in Schritten von 500 oder 1000 IE erhöht oder vermindert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Alternativ kann auch eine i.v. Bolusinjektion von 30 - 40 IE/kg KG, gefolgt von einer i.v. Infusion von 10 - 15 IE/kg KG und Stunde verabreicht werden.

⇒ Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko
Bolusinjektion i.v. von 5 - 10 IE Fragmin/kg KG, anschließend eine Infusion von 4 - 5 IE Fragmin/kg KG/Stunde. Diese Patienten können instabiler sein und benötigen möglicherweise eine Überwachung der Anti-Xa-Spiegel.

Die Plasma-Anti-Faktor Xa-Spiegel sollen im Bereich von 0,2 - 0,4 IE/ml liegen.
Die Anti-Faktor Xa-Spiegel sollen durch einen Anti-Faktor Xa-Test auf der Basis eines chromogenen Peptid-Substrates (z.B. Coatest® Heparin, Chromogenix) überwacht werden.

Spezielle Dosierungshinweise

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Wenn Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung haben, wird Ihr Arzt die Fragmin-Dosis auf der Basis spezieller Gerinnungstests (Anti-Faktor Xa Spiegel) so anpassen, dass die bestmögliche gerinnungshemmende Wirkung beim kleinstmöglichen Blutungsrisiko sichergestellt werden kann.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Behandlung von Blutgerinnseln in den Venen (symptomatische venöse Thromboembolien - VTE):
Die empfohlenen Dosen werden von Ihrem Arzt berechnet und richten sich nach dem Körpergewicht und der Altersgruppe des Kindes. Ihr Arzt wird Sie über die individuelle Dosierung von Fragmin entsprechend dieser Kriterien informieren. Ändern Sie die Dosierung und das Behandlungsschema nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

In der folgenden Tabelle ist die empfohlene Anfangsdosis, entsprechend der Altersklasse Ihres Kindes, aufgeführt:
Kinder ab 1 Monat bis unter 2 Jahren: 150 IE/kg zweimal täglich
Kinder ab 2 Jahren bis unter 8 Jahren: 125 IE/kg zweimal täglich
Kinder ab 8 Jahren bis unter 18 Jahren: 100 IE/kg zweimal täglich

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

So injizieren Sie Fragmin
Diese Darreichungsform ist nicht für die Anwendung durch den Patienten vorgesehen, außer für die subkutane Selbstinjektion (unter die Haut).

Fragmin wird unter die Haut (subkutan) verabreicht. In diesem Abschnitt der Packungsbeilage wird erläutert, wie Sie sich selbst oder Ihrem Kind Fragmin injizieren sollten. Befolgen Sie diese Anweisungen erst, nachdem Sie von Ihrem Arzt geschult wurden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Injizieren (oder verabreichen) Sie die Fragmin-Dosis zu den von Ihrem Arzt empfohlenen Zeiten.

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

Bitte befolgen Sie die unten beschriebenen Schritte.

Schritt 1: Wie Sie Ihre Spritze für die Injektion vorbereiten
Sie benötigen die folgenden Gegenstände: Injektionsflasche, Spritze, Alkoholtupfer oder Seife und Wasser. Die Injektionsflasche, die Spritze und die Nadel haben alle Schutzabdeckungen. Der Flip-off-Verschluss an der Injektionsflasche kann sich drehen, das ist normal. Überprüfen Sie, ob alle Schutzabdeckungen komplett verschlossen sind, und verwenden Sie sie nicht, wenn sie nicht richtig verschlossen sind. Wenn eine Nadel verbogen ist, verwenden Sie sie nicht.

Bevor Sie beginnen, stellen Sie sicher, dass Sie wissen, wie viel Sie injizieren werden. Ihr Arzt sollte Sie über die richtige Menge der zu verabreichenden Lösung informiert haben. Wenn der Arzt diese Anweisung nicht gegeben hat, wenden Sie sich bitte an ihn.

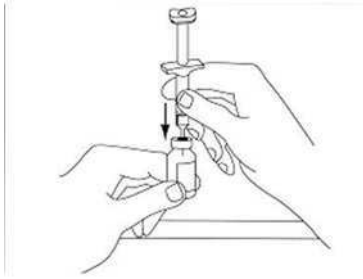
Bereiten Sie die Arzneimitteldosis vor: Entfernen Sie die Schutzabdeckung von der Oberseite der Injektionsflasche (falls vorhanden). Entfernen Sie nicht den Gummistopfen oder den Aluminiumring an der Oberseite der Injektionsflasche. Reinigen Sie den Gummistopfen der Injektionsflasche mit einem Alkoholtupfer. Berühren Sie den Stopfen nach der Reinigung nicht mit den Händen und lassen Sie ihn keine Oberfläche berühren (siehe Abbildungen 1 und 2).

Abbildung 1

Abbildung 2

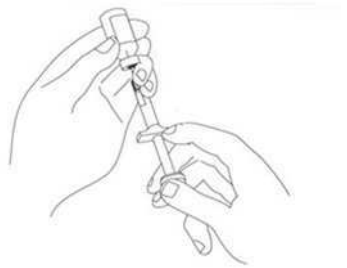
Entnehmen Sie die richtige Dosis aus der Injektionsflasche: Entnehmen Sie die Spritze aus der Plastik- oder Papierschutzhülle. Entfernen Sie die Kappe, die die Nadel bedeckt. Achten Sie darauf, die Nadel nicht zu berühren. Stechen Sie die Nadel in einem 90-Grad-Winkel gerade nach unten in den Fläschchenstopfen, während sich die Injektionsflasche in aufrechter Position befindet. Achten Sie darauf, die Nadel nicht zu verbiegen (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3



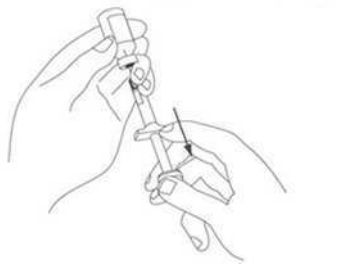
Drehen Sie die Injektionsflasche verkehrt herum und halten Sie die Nadel an der Spritze in der Injektionsflasche. Nadel und Spritze zeigen dabei nach oben (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4



Stellen Sie sicher, dass die Nadelspitze vollständig vom Arzneimittel bedeckt ist. Ziehen Sie den Spritzenkolben bis zur richtigen Arzneimitteldosis zurück und überprüfen Sie dabei die Dosismarkierungen an der Seite des Spritzenzylinders (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5



Halten Sie die Injektionsflasche weiterhin verkehrt herum, wobei die Nadel in der Injektionsflasche nach oben zeigt. Tippen Sie auf die Spritze oder „schnippen“ Sie mit den Fingerspitzen gegen die Spritze. Dies hilft, Blasen an die Oberseite der Spritze zu bewegen (siehe Abbildung 6).

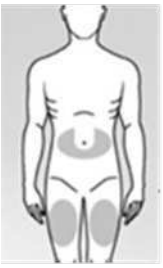
Abbildung 6

Wenn sich Blasen an der Oberseite der Spritze befinden, drücken Sie vorsichtig auf den Kolben, um die Blasen aus der Spritze und zurück in die Injektionsflasche zu drücken. Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam wieder auf die richtige Dosis zurück, um Blasenbildung zu vermeiden.
Überprüfen Sie nach dem Entfernen der Blasen die Menge des Arzneimittels in der Spritze anhand der Dosismarkierungen an der Seite des Spritzenzylinders, um sicherzustellen, dass die Dosis korrekt ist.

Sie sind jetzt bereit zu spritzen. Fahren Sie mit Schritt 2 fort.

Schritt 2: Auswahl und Vorbereitung des subkutanen Injektionsbereichs
Wählen Sie eine der unten empfohlenen Injektionsstellen aus (siehe schattierte Bereiche, Abbildung 7):
Ein U-förmiger Bereich um den Nabel.
Seite der mittleren Oberschenkel.

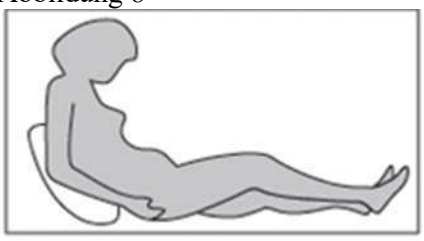
Abbildung 7



- Verwenden Sie bei jeder Dosis eine andere Injektionsstelle.
- Spritzen Sie nicht in Bereiche, in denen die Haut empfindlich, geprellt, rot oder hart ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben.
- Wenn Sie oder das Kind an Psoriasis leiden, injizieren Sie nicht direkt in erhabene, dicke, rote oder schuppige Hautflecken („Psoriasis-Hautläsionen“).
- Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.
- Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem neuen Alkoholtupfer in kreisförmigen Bewegungen. Lassen Sie die Haut gründlich trocknen. Berühren Sie diesen Bereich nicht erneut, bevor Sie die Injektion verabreichen.

Schritt 3: Die richtige Position
Sie oder Ihr Kind sollten zur Verabreichung der subkutanen Injektion sitzen oder liegen. Wenn Sie sich selbst injizieren, bringen Sie sich in eine bequeme Sitzposition, in der Sie Ihren Bauch sehen können (siehe Abbildung 8).

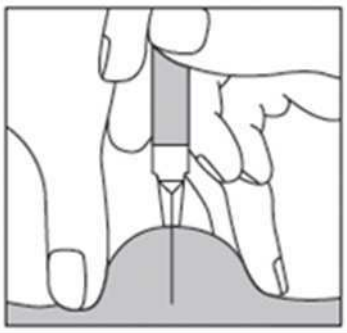
Abbildung 8



Schritt 4:
Heben Sie mit Daumen und Zeigefinger der einen Hand eine Hautfalte an. Dies wird die Injektionsstelle sein. Halten Sie die Spritze mit der anderen Hand wie einen Bleistift.

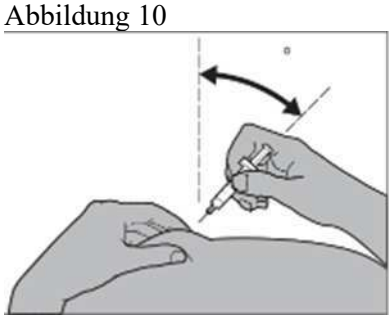
Schritt 5:
Wenn Sie Fragmin einem Erwachsenen oder sich selbst injizieren, halten Sie die Spritze im rechten Winkel (d.h. senkrecht wie im Diagramm und nicht in einem anderen Winkel) über der gefalteten Haut. Führen Sie die Nadel in die Haut ein, bis die Nadel vollständig eingeführt ist (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9



Wenn Sie einem Kind Fragmin injizieren, drücken Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung in einem 45- bis 90-Grad-Winkel vollständig in die Haut (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10



Schritt 6:
Drücken Sie den Kolben langsam und gleichmäßig ganz nach unten, um die richtige Dosis abzugeben. Halten Sie während der Injektion weiter die Hautfalte fest, lassen Sie dann die Hautfalte los und ziehen Sie die Nadel heraus.

Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, üben Sie leichten Druck aus. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht, da dies Blutergüsse fördern kann.

Drücken Sie einen Wattebausch 10 Sekunden lang auf die Injektionsstelle. Leichte Blutungen können dabei auftreten. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Sie können einen Verband auf die Injektionsstelle legen.

Schritt 7:
Entsorgen Sie die Spritze und die Nadel in einem Behälter für scharfe Gegenstände. Bewahren Sie diesen Behälter außerhalb der Reichweite anderer Personen auf. Wenn der Behälter für scharfe Gegenstände fast voll ist, entsorgen Sie ihn wie angewiesen oder sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

In Abhängigkeit von der Dosierung und häufiger bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren können vermehrt Blutungen auftreten, insbesondere aus Haut, Schleimhaut, Wunden, Magen-Darm-Trakt und im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane. Die meisten Blutungen sind leichter Art. Schwere Blutungen wurden ebenfalls beschrieben, diese können in Einzelfällen tödlich verlaufen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist ein Bluterguss (Hämatom) an der Injektionsstelle.

Zur Einteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet:
Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1000
Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10000
Sehr selten: Weniger als 1 Behandelter von 10000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Häufig: Leichte vorübergehende Verringerung der Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) zu Beginn der Behandlung. Komplikationen kommen in diesen Fällen im Allgemeinen nicht vor und die Behandlung kann fortgeführt werden.

Nicht bekannt: Allergisch bedingte schwere Thrombozytopenie, welche mit arteriellen und venösen Thrombosen verbunden sein kann und die blutgerinnungshemmende Wirkung von Heparin vermindern kann. Wenn bei Ihnen diese Form der Verringerung der

Blutplättchenzahl auftritt, dürfen Sie auch in Zukunft nie mehr mit einem heparinhaltigen Präparat behandelt werden (siehe **„Fragmin darf nicht angewendet werden, ...“**).

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Überempfindlichkeit gegenüber Dalteparin-Natrium.
Sehr selten: In Einzelfällen wurde ein allergischer Schock beobachtet.
Nicht bekannt: Allergische Reaktionen. Allergische Erscheinungen umfassen Anzeichen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Schnupfen, Tränenfluss, Nesselausschlag, Erbrechen, Jucken, Atemnot, Bronchialkrampf und Blutdruckabfall.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Selten: Unterfunktion der Nebenniere mit erhöhten Kalium- und verminderten Natriumkonzentrationen im Serum, Austrocknung und Kollaps, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes mellitus (siehe **„Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“**).

Erkrankungen des Nervensystems
Nicht bekannt: Blutungen im Schädel (können in Einzelfällen tödlich verlaufen).

Gefäßerkrankungen
Häufig: Blutungen.
Nicht bekannt: Blutdruckabfall, verlangsamter Herzschlag, Blutungen in verschiedenen Bereichen (können in Einzelfällen tödlich verlaufen), Gehirnblutungen (können in Einzelfällen tödlich verlaufen), in Einzelfällen kann eine mit Taubheitsgefühl verbundene Verengung der Blutgefäße, bei Männern auch eine schmerzhafte Dauererektion ohne sexuelle Erregung auftreten.

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts
Nicht bekannt: Blut im Stuhl, Blutungen im hinteren Bauchfell (können in Einzelfällen tödlich verlaufen).

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Vorübergehender Anstieg der Leberwerte, der sich nach Absetzen der Behandlung meist wieder normalisiert und klinisch nicht von Bedeutung ist.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Untergang von Hautarealen (Hautnekrose), vorübergehender Haarausfall.
Nicht bekannt: Ausschlag, Blutungen, kleine, punktförmige Blutungen der Haut oder Schleimhäute.

Skelettmuskulatur, Bindegewebs und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: Nach längerer Anwendung von Heparin könnte ein Risiko für eine Verminderung der Knochenmasse (Osteoporose) bestehen. Dies wurde zwar mit Dalteparin bisher nicht beobachtet, kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Blutungen im Bereich der Harn- und Geschlechtsorgane.

Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Kleinere Blutergüsse und Schmerzen an der Injektionsstelle.
Gelegentlich: Hautreaktionen an der Injektionsstelle (Verhärtungen, Rötungen, allergische Reaktionen und Verfärbungen).
Selten: Blutungen an der Injektionsstelle.

Untersuchungen
Nicht bekannt: Erhöhung der Thyroxinwerte und Kaliumretention, Verfälschung von HDL-Cholesterin und Blutzuckerwerten sowie der Ergebnisse des Bromsulphtalein-Tests.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Nicht bekannt: Blutergüsse im Bereich der Wirbelsäule bzw. des Rückenmarks.

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

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Fragmin aufzubewahren?

Nicht über Raumtemperatur (25°C) lagern.

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

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Fragmin enthält

- Der Wirkstoff ist Dalteparin-Natrium. 1 Stechampulle enthält:
  Dalteparin-Natrium 10000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 5000 IE aPTT)
  (mittleres Molekulargewicht 6000 Dalton [im Bereich von 5600 bis 6400 Dalton])
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Fragmin aussieht und Inhalt der Packung

Weißglas-Durchstichflasche mit Gummistopfen und Flipp-off-Verschlüssen.
10 Stechampullen zu 4 ml.

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

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien
Hersteller: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgien

Z.Nr.: 1-18734

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2022.

Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Spezielle Dosierungshinweise

Patienten mit Niereninsuffizienz
In klinischen Studien, die mit Fragmin durchgeführt wurden, ist als Grenze für schwer niereninsuffiziente Patienten ein Serum-Kreatinin von >dem 3fachen des oberen Normwertes festgelegt worden. Aus diesen Studien ging hervor, dass die Fragmin-Dosis bei diesen Patienten so angepasst werden soll, dass eine therapeutische Anti-Faktor Xa-Konzentration von 1 IE/ml (zwischen 0,5 und 1,5 IE/ml) 4 bis 6 Stunden nach Verabreichung erreicht wird. Wenn der Anti-Faktor-Xa-Spiegel unter oder über dem therapeutischen Bereich liegt, sollte die Fragmin-Dosis entsprechend nach oben oder unten korrigiert werden. Die Messung des Anti-Faktors Xa sollte nach 3 - 4 Dosierungen erneut vorgenommen und die Dosisanpassung so lange wiederholt werden, bis der therapeutische Bereich erreicht wird.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist. (siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche
Behandlung der symptomatischen venösen Thromboembolie (VTE) bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Monat und älter.

Eine Konzentration von 2500 IE/ml wird empfohlen, um die Genauigkeit der Dosierung für die jüngste Alterskohorte zu gewährleisten. Wenn eine Verdünnung erforderlich ist, muss diese vom medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden (siehe Abschnitt 6.6). Für Kinder unter 3 Jahren sollte eine Darreichungsform ohne Benzylalkohol verwendet werden.

Behandlung der symptomatischen venösen Thromboembolie bei Kindern und Jugendlichen:
In der folgenden Tabelle ist die empfohlene Anfangsdosis, dem Alter der Kinder entsprechend, aufgeführt.

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

Pädiatrische Verdünnungstabelle

Alter	Empfohlene Konzentration für die Verabreichung	Bereitgestellte Konzentration*	
		10000 IE/ml**	25000 IE/ml**
1 Monat – 2 Jahre	2500 IE/ml	V (aktive Substanz) + 3V (Verdünnungslösung)	V (aktive Substanz) + 9V (Verdünnungslösung)
2 Jahre – 8 Jahre	10000 IE/ml	Keine Verdünnung notwendig	V (aktive Substanz) + 1,5V (Verdünnungslösung)
8 Jahre – 17 Jahre	10000 IE/ml	Keine Verdünnung notwendig	V (aktive Substanz) + 1,5V (Verdünnungsmittel)***

Das Endvolumen für die Injektion sollte zwischen 0,15 ml und 1,0 ml liegen; wenn es unter/über diesem Bereich liegt, sollte eine entsprechend weniger/stärker konzentrierte Lösung zur Verabreichung hergestellt werden.

* Entnehmen Sie ein geeignetes Volumen (V) von mindestens 1,0 ml von der bereitgestellten Lösung und geben Sie dann die Verdünnungslösung hinzu (das Volumen der Verdünnungslösung wird als Vielfaches von V ausgedrückt). Verabreichen Sie das zutreffende Volumen der verdünnten Lösung. Bei Kindern > 20 kg kann die Konzentration von 12500 IE/ml auch direkt ohne Verdünnung verabreicht werden.

** Die Multidose Durchstichflaschen mit 10000 IE/ml (10 ml Injektionsflasche) und 25000 IE/ml (4 ml Injektionsflasche) enthalten Benzylalkohol. Für Kinder unter 3 Jahren sollte eine Darreichungsform ohne Benzylalkohol verwendet werden.

*** Für Kinder > 50 kg kann die 25000 IE/ml Lösung auch direkt ohne Verdünnung verabreicht werden.

Fragmin ist kompatibel mit Kochsalzlösung (9 mg/ml) oder Glucose-Infusionslösung (50 mg/ml) in Glasflaschen und Plastikcontainern (siehe Abschnitt 6.6).

Kontrolle des Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegels bei Kindern
Nach Beginn der Behandlung mit Fragmin sollte der Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel zunächst nach der ersten, zweiten oder dritten Dosis gemessen werden. Proben für den Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel sollten 4 Stunden nach Verabreichung entnommen werden.

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

Die Überwachung der Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel sollte fortgesetzt werden, bis eine angemessene Erhaltungsdosis festgelegt ist, und um den angestrebten Plasma-Anti-Faktor-Xa-Spiegel aufrechtzuerhalten.
Bei den jüngsten Kindern wird eine anfängliche Überwachung des Plasma-Anti-F-Xa-Spiegels nach der ersten Dosis empfohlen. Danach kann eine häufigere Überwachung erforderlich sein, um die Dosisanpassung zu verfolgen, bis die zu erzielenden Plasma-Anti-F-Xa-Spiegel erreicht sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Bei eingeschränkter und instabiler physiologischer Nierenfunktion, wie etwa bei Neugeborenen, wird eine engmaschige Kontrolle der Plasma-Anti-Faktor Xa-Spiegel empfohlen.

Wie bei allen Antikoagulanzien besteht auch bei Anwendung von Fragmin die Gefahr systemischer Blutungen. Bei frisch operierten Patienten sollte die Anwendung von Fragmin in hohen Dosen mit erhöhter Vorsicht erfolgen. Nach Behandlungsbeginn sollten die Patienten engmaschig auf Blutungskomplikationen kontrolliert werden. Das kann durch die üblichen Kontrolluntersuchungen bei den Patienten, sorgfältige Beobachtung der Wunddrainage und regelmäßige Bestimmung von Hämoglobin sowie des Plasma-Anti-Faktor Xa-Spiegels erfolgen.

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

Art der Anwendung
Zur intravenösen Injektion und Infusion und subkutanen Injektion oder in die arterielle Seite des Dialysegeräts.

Kinder und Jugendliche
Fragmin wird durch subkutane Verabreichung, vorzugsweise in das abdominale subkutane Gewebe anterolateral oder posterolateral, oder in den lateralen Teil des Oberschenkels in einem Winkel zwischen 45° und 90° verabreicht.

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

Überdosierung

Inaktivierung von Fragmin im Notfall:
Die gerinnungshemmende Wirkung von Dalteparin kann durch Protamin (1 mg) neutralisiert werden. Während die induzierte Verlängerung der Gerinnungszeit vollständig normalisiert wird, wird die Anti-Faktor Xa-Aktivität nur zu etwa 25 - 50% aufgehoben: 1 mg Protamin hebt die Wirkung von 100 IE (Anti-Faktor Xa) Dalteparin auf.
Protamin sollte jedoch nur in Notfällen eingesetzt werden und eine Überdosierung von Protamin sollte vermieden werden, da Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt.