

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Fragmin P/- Forte
2500/5000 I.E.¹

Wirkstoff: Dalteparin-Natrium

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antikoagulantia

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Fragmin P:

Eine Fertigspritze mit 0,2 ml Injektionslösung enthält:

Dalteparin-Natrium 2500 I.E.¹ anti-Faktor Xa (1 mg Dalteparin-Natrium entspricht 110-210 I.E. AXa)

Fragmin P Forte:

Eine Fertigspritze mit 0,2 ml Injektionslösung enthält:

Dalteparin-Natrium 5000 I.E.¹ anti-Faktor Xa (1 mg Dalteparin-Natrium entspricht 110-210 I.E. AXa)

3.3 Sonstige Bestandteile

Fragmin P:

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

Fragmin P Forte:

Wasser für Injektionszwecke

4. Anwendungsgebiete

Fragmin P:

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko – am Operationstag auch bei hohem Risiko.

Fragmin P Forte:

Zur postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischen Risiko (z.B. orthopädische Chirurgie).

5. Gegenanzeigen

Fragmin P/- Forte darf nicht angewendet werden bei bekannter Allergie gegen Dalteparin-Natrium, andere niedermolekulare Heparine oder Heparin, bei aktueller oder aus der Anamnese bekannter allergisch bedingter Thrombozytopenie (Typ II) auf Heparin oder Dalteparin-Natrium.

Fragmin P/- Forte darf des weiteren nicht angewendet werden bei:

- Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, Augenoperationen
- intracranialen, intraokularen Blutungen oder anderen aktuellen aktiven Blutungsprozessen

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

- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, zum Beispiel: hämorrhagische Diathese, Mangel an Gerinnungsfaktoren, schwere Leber-, Nieren- oder Bauchspeicheldrüsenerkrankungen, schwere Thrombozytopenie, Hypermenorrhoe.
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, zum Beispiel: Magen- und/oder Darmgeschwüre, Bluthochdruck (RR_{diast.} größer 105 mm Hg), hämorrhagischer apoplektischer Insult, Hirnarterienaneurysma, Retinopathien, Glaskörperblutungen, Endokarditis lenta, Abortus imminens.

Fragmin P/- Forte sollte nicht angewendet werden bei:

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

Fragmin P/- Forte sollte nur unter erhöhter Vorsicht angewendet werden bei Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz und peptischen Ulcera in der Anamnese, bei gleichzeitiger Behandlung mit den Serum-Kalium-Spiegel erhöhenden Arzneimitteln, oralen Antikoagulanzen und/oder Acetylsalicylsäure.

Klinische Erfahrungen mit Kindern liegen nicht vor.

Die Injektionslösung darf nicht intravenös oder intramuskulär injiziert werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln behandelt werden, absolut kontraindiziert.

Zu einer Anwendung niedermolekularer Heparine im ersten Drittel der Schwangerschaft liegen bisher nur wenige Erfahrungen vor.

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

6. Nebenwirkungen

In Abhängigkeit von der Dosierung und häufiger bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren können vermehrt Blutungen auftreten, insbesondere aus Haut, Schleimhaut, Wunden, Gastrointestinaltrakt und Urogenitaltrakt.

Häufig wird ein Anstieg der Serum-Transaminasen (GOT, GPT, Gamma-GT) sowie der LDH und Lipase beobachtet, der zumeist nach Absetzen der Behandlung reversibel und klinisch nicht bedeutsam ist.

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration ist nicht auszuschließen.

Gelegentlich 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 Ausgangswertes beobachtet. Bei nicht Sensibilisierten beginnt der Thrombozytenabfall in der Regel 6-14 Tage nach Behandlungsbeginn, bei Sensibilisierten 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 P/- Forte 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 s. Punkt 14.

Eine Überempfindlichkeit gegenüber Dalteparin-Natrium sowie anaphylaktische Reaktionen sind selten. In Einzelfällen wurde das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks nach Heparingabe beschrieben. Dies ist besonders bei Patienten zu beachten, die früher bereits Dalteparin-Natrium und/oder Heparin erhalten haben. Allergische Erscheinungen beinhalten Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen und Blutdruckabfall.

Nebenwirkungen wie

- Haarausfall in seltenen Fällen
- Osteoporose nach längerer Anwendung
- Priapismus und Vasospasmen in Einzelfällen
- Hypotonie und Bradykardie
- Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes mellitus in sehr seltenen Fällen

sind nicht auszuschließen.

Einzelfälle von schwerwiegenden Ereignissen wie zerebralen und retroperitonealen Blutungen sind berichtet worden.

Lokale Gewebsreaktionen (Verhärtungen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Hämatome) an der Injektionsstelle werden gelegentlich beobachtet. Hautnekrosen und Blutungen an der Injektionsstelle sind selten.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wie bei der Verwendung von Heparin sind folgende Wechselwirkungen nicht auszuschließen:

1. Wirkungsverstärkung durch:

verschiedene nicht steroidale Antirheumatika (z.B. Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Indometacin) sowie durch Dicumarole, Dipyridamol, Dextrane, Sulfinpyrazon, Probenecid, Etacrynsäure i.v., Zytostatika und hochdosierte Penicillintherapie.

2. Wirkungsabschwächung durch:

Antihistaminika, Digitalispräparate, Tetracycline, Nicotin (Mißbrauch), Ascorbinsäure und intravenöse Nitroglycerininfusion.

3. Verdrängung folgender Stoffe aus der Plasma-Eiweißbindung:

Phenytoin, Chinidin, Propranolol, Benzodiazepine und Bilirubin.

4. Bindung basischer Medikamente, z.B. Chinin, und Abschwächung ihrer Wirkung.

Eine gleichzeitige Behandlung mit den Serum-Kaliumspiegel erhöhenden Medikamenten und Fragmin P/- Forte soll nur mit besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

8. Warnhinweise

Für unfractionierte 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 Epidural-Verweilkathetern höher.

Die Patienten sind in der postoperativen Phase sorgfältig neurologisch zu überwachen, wobei insbesondere auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle zu achten ist. Beim klinischen Verdacht auf ein Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Während der Behandlung mit Fragmin P/- Forte sind intramuskuläre Injektionen wegen der Gefahr von Hämatomen zu vermeiden.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen

Bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischen Risiko:

Am Operationstag zwei Stunden vor der Operation eine subkutane Injektion mit 2500 I.E. Anschließend werden vom ersten postoperativen Tag an einmal täglich morgens 2500 I.E. subkutan injiziert.

Bei Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko:

Am Operationstag 2 Stunden vor der Operation und 12 Stunden nach der Operation jeweils eine subkutane Injektion mit 2500 I.E. An den postoperativen Tagen werden dann jeweils einmal täglich morgens 5000 I.E. subkutan injiziert.

11. Art und Dauer der Anwendung

Fragmin P/- Forte darf nicht intravenös oder intramuskulär injiziert werden.

Die Thromboseprophylaxe nach Operationen sollte bis zur vollen Mobilisation des Patienten durchgeführt werden. Die Anwendungsdauer wird individuell vom Arzt festgelegt. Sie beträgt in der Regel 7-10 Tage.

Die subkutane Injektion bei der Thromboseprophylaxe sollte in eine von zwei Fingern geformte Hautfalte der vorderen oder seitlichen Bauchwand erfolgen. Die Hautfalte darf während der Injektion nicht gelockert werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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 P/- Forte in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung und dem Thromboserisiko zu unterbrechen.

Zur Inaktivierung von Fragmin P/- Forte im Notfall wird Protamin empfohlen.

Die durch Dalteparin-Natrium ausgelöste Verlängerung der Gerinnungszeit (PTT) kann durch Protamin normalisiert werden. 25 mg Protamin heben die Wirkung einer Fertigspritze Fragmin P, 50 mg Protamin die Wirkung einer Fertigspritze Fragmin P Forte auf die Verlängerung der PTT auf; die anti-Faktor-Xa-Aktivität wird jedoch nur zu 25-50 % neutralisiert. Eine Überdosierung von Protamin sollte vermieden werden, da ein Überschuß an Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt ausübt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Das als Wirkstoff in Fragmin P/- Forte enthaltene niedermolekulare Heparin "Dalteparin-Natrium" besitzt eine mittlere Molekülmasse von 5000 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 PTT 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 Hemmung des Thrombins.

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 dem Faktor Xa im Vergleich zu der gegenüber dem 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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit (bei vor-schriftsmäßiger Applikation) ergeben (s.a. Abschnitt 12, Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel).

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

Chronische Toxizität

In subchronischen und chronischen Untersuchungen nach i.v. und s.c. Applikationen traten bei verschiedenen Tierarten in Abhängigkeit von der Dosis innere Blutungen und Hämatome auf. Osteoporotische Effekte traten in einer 6-Monatsuntersuchung 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 Rekalkifizierung des Knochens wird im Tierversuch durch Heparin verzögert.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Aus in vitro- und in vivo-Untersuchungen auf gentoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential ergeben.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Kontrollierte Studien zur Anwendung von LMW-Heparin in der Schwangerschaft liegen nur sehr begrenzt vor. Untersuchungen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon geben keinen Anhalt für eine Plazentapassage von LMW-Heparin. Zu einer Anwendung niedermolekularer Heparine im ersten Drittel der Schwangerschaft liegen bisher nur wenige Erfahrungen vor. Berichte über eine Schädigung des Embryos durch eine LMW-Heparin-Behandlung der Mutter liegen bislang nicht vor.

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

13.3 Pharmakokinetik

Nach subkutaner Injektion von Dalteparin-Natrium wird ein maximaler Serumspiegel (gemessen als anti-Faktor-Xa-Aktivität) nach 3 - 4 Stunden erreicht. Bei radioaktiv markiertem Dalteparin-Natrium wurden 13 % der Dosis in der Leber nachgewiesen. Nieren und Gastrointestinaltrakt wiesen 3-4 % 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. Jedoch können die niedermolekularen Heparine auch in geringer Rate unmetabolisiert mit dem Urin ausgeschieden werden.

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

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

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

Niedermolekulares Heparin und/oder Metabolite gehen bei der Ratte in die Muttermilch über, jedoch wurde keine anti-Xa-Aktivität nachgewiesen.

Dalteparin-Natrium geht in die Muttermilch über, bisherige Untersuchungen ergaben anti-Faktor-Xa-Spiegel von 2-8 % der Plasmaspiegel in der Muttermilch (15 Frauen, 3.-5. Laktationstag, 2-3 Stunden nach s.c.-Gabe von Dalteparin).

Dalteparin-Natrium passiert die Plazenta nicht. Zur Liquorgängigkeit liegen keine Ergebnisse vor.

13.4 Bioverfügbarkeit

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

14. Sonstige Hinweise

Da sich die niedermolekularen Heparine in ihrer Herstellungsweise, ihren Molekulargewichten, ihren deklarierten Aktivitäten und den pharmakologischen Wirkungen unterscheiden, soll nicht von einem Heparin zu einem anderen gewechselt werden.

Kontrollen der Thrombozytenzahlen sollten

- vor Beginn der Heparin-gabe
- am 1. und 4. Tag nach Beginn der Heparin-gabe und
- anschließend während der ersten 3 Wochen regelmäßig alle 3 - 4 Tage erfolgen.

Darüber hinaus wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl am Ende der Heparin-gabe empfohlen.

Beeinflussung von Laborwerten:

Wie durch Heparin können durch Fragmin P/- Forte folgende klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse verfälscht werden:

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

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über +25°C lagern.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Fragmin P, Fragmin P Forte:

Injektionslösung in 0,2 ml Fertigspritzen aus Glas

5 bzw. 10 bzw. 20 bzw. 100 Fertigspritzen

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

August 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0