弗列明注射劑5000國際單位/0.2毫升
Fragmin® 5000 IU/0.2 ml

8R0000
42

衛署藥輸字第019376號

1. 品名
弗列明注射劑5000國際單位/0.2毫升
2. 定性與定量成分
每支針筒0.2毫升，含5000國際單位(抗Xa因子)之dalteparin sodium，濃度爲25,000 IU/ml。
3. 劑型
填裝0.2毫升注射液之針筒
4. 臨床特性
4.1 適應症
血栓性栓塞症及其預防，抗凝血
說明
1. 手術相關的血栓預防
2. 因急症而活動暫時受限制且靜脈血栓危險性增加之患者，如心臟功能不足、肺功能不足與嚴重感染等，其靜脈血栓之預防
3. 治療急性深部靜脈血栓、肺栓塞與癌症患者發生相關血栓症後，用於再發之預防
4.2 用法用量
本藥限由醫師使用
參閱**4.4.警語及注意事項**
一般：Dalteparin不可經由肌肉注射給藥。
1.) 手術相關的血栓預防
以皮下注射(SC)給藥。通常不需要監測其抗凝血效果。如要監測，應該在血漿濃度最高時取樣(皮下注射後3~4小時)。建議劑量所得到的最高血漿濃度介於0.1~0.4 IU抗Xa因子/毫升。
• **一般手術**：
從以下選擇適當的治療方式。
• **有血栓併發症風險之病人**：手術前2小時內皮下注射2500 IU，手術後每天早晨皮下注射2500 IU，直到病人可以活動爲止(通常是5~7天或更久)。
• **伴有更多血栓性栓塞症風險之病人(例如惡性腫瘤)**：投與dalteparin直到病人可以活動爲止(通常是5~7天或更久)。
- **手術前一天開始**：手術前一天晚上皮下注射5000 IU。手術後，每天晚上皮下注射5000 IU。或
- **手術當天開始**：手術前2小時內皮下注射2500 IU，8~12小時後皮下注射2500 IU，但是不可以早於手術結束後4小時。從手術後一天開始，每天早上皮下注射5000 IU。
• **骨科矯形手術(例如髖關節置換手術)**：從以下選擇適當的治療方式，投與dalteparin長達手術後5週。
- **手術前開始：手術前一天晚上** - 手術前一天晚上皮下注射5000 IU。手術後，每天晚上皮下注射5000 IU。
- **手術前開始：手術當天** - 手術前2小時內皮下注射2500 IU，8~12小時後皮下注射2500 IU，但是不可以早於手術結束後4小時。從手術後一天開始，每天早上皮下注射5000 IU。
- **手術後開始**：手術後4~8小時皮下注射2500 IU，但是不可以早於手術結束後4小時。從手術後一天開始，每天早上皮下注射5000 IU。
2.) 因急症而活動暫時受限制且靜脈血栓危險性增加之病人，如心臟功能不足、肺功能不足與嚴重感染等，其靜脈血栓之預防
每天一次，每次皮下注射5000 IU dalteparin，一般12~14天，活動仍受限制的病人可能需要治療更久。通常無須監測其抗凝血效果。
3.) 治療急性深部靜脈血栓、肺栓塞與癌症病人發生相關血栓栓塞症後，用於再發之預防
• **第一個月**
治療初期30天，每天一次，每次皮下注射200 IU/公斤總體重，每日總量不可超過18,000 IU。
• **第2~6個月**
Dalteparin應以固定劑量的針筒，每天一次，每次皮下注射大約150 IU/公斤，如表1所示。
表1 第2~6個月之劑量

體重(kg)	Dalteparin劑量(IU)
≤56	7500
57 ~ 68	10,000
69 ~ 82	12,500
83 ~ 98	15,000
≥99	18,000

化學治療引起血小板減少時之劑量調整
血小板減少：對於化學治療引起血小板減少，以致血小板數量<50,000/mm^{3}之病人，應暫停使用dalteparin，直到血小板計數回升到50,000/mm^{3}以上。
對於血小板計數量介於50,000和100,000/mm^{3}之間的病人，dalteparin的起始劑量應該按照病人的體重減低17%至33% (表2)。當血小板計數回升到100,000/mm^{3}以上，應重新開始投予dalteparin全劑量。
表2 血小板減少至50,000-100,000/mm^{3}時Dalteparin劑量之減低

體重(kg)	預定之Dalteparin劑量 (IU)	減低之Dalteparin劑量 (IU)	平均劑量減低(%)
≤56	7500	5000	33
57 ~ 68	10,000	7500	25
69 ~ 82	12,500	10,000	20
83 ~ 98	15,000	12,500	17
≥99	18,000	15,000	17

腎衰竭 - 對於顯著腎衰竭之病人(其定義爲肌酸酐>3倍ULN)，應調整dalteparin的劑量，使抗Xa因子濃度在注射dalteparin後4~6小時維持在1 IU/mL (範圍：0.5-1.5 IU/mL)的治療濃度。如果抗Xa因子濃度低於或高於治療範圍，應分別用注射針筒製劑增加或降低劑量，並於投予3-4個新劑量之後重新檢測抗Xa因子濃度。重複進行此種劑量調整，直至達到抗Xa因子治療濃度爲止。
兒童
Dalteparin sodium用於兒童的安全性與療效尚未確立。現有的資料在5.1藥效學與5.2藥動學段落中有詳細的說明，但並無法據以做出任何劑量建議。
4.3 禁忌
有下列情況之病人不可使用Dalteparin：
• 已證實或懷疑有免疫反應而造成肝素引發血小板減少之病史；
• 臨床顯著的出血(例如胃腸潰瘍或出血，或腦出血)；
• 嚴重凝血障礙；
• 急性或亞急性敗血性心內膜炎；
• 近期中樞神經系統、眼及/或耳曾受創傷及接受相關手術者；
• 對dalteparin、其他低分子量肝素、肝素或豬肉製品過敏者。
• 因會增加出血的風險，當病人需接受脊椎或腦膜外麻醉，或其他需要脊椎穿刺程序時，不應同時使用高劑量的dalteparin (例如治療急性深部靜脈血栓[DVT]、肺栓塞[PE]、不穩定型冠狀動脈疾病)(參閱**4.4警語及注意事項**)。
4.4 警語及注意事項
硬腦膜外或脊椎麻醉
施行神經軸索麻醉(硬腦膜外或脊椎麻醉)或脊椎穿刺時，已接受抗凝血處置或預定接受低分子量肝素或類肝素(heparinoids)抗凝血以預防血栓性栓塞併發症的病人，有發生硬腦膜外或脊椎血腫的風險，這些情況可能造成長期或永久麻痺。特別是手術後使用置入型硬腦膜外導管施行止痛或併用影響血液凝固的藥物(如非類固醇抗發炎藥[NSAID]、血小板抑制劑或其他抗凝血劑)期間，發生這種事件的風險增高。外傷性或重複性硬腦膜外或脊椎穿刺顯然也會增加這種風險。必須經常監測病人神經損傷的徵候與症狀。如果發覺神經受損，必須緊急加以診斷與治療(脊髓減壓處置(spinal cord decompression))(參閱**4.3禁忌**)。
在投予預防血栓之劑量的dalteparin後，應延後10至12小時再插入或移除硬腦膜外導管或脊椎導管，對接受較高治療劑量之dalteparin (如每12小時100 IU/公斤-120 IU/公斤，或每天一次200 IU/公斤)的病人，此間隔應爲至少24小時以上。必須特別警覺並經常監視是否出現任何神經損傷的徵候與症狀，如背痛、感覺或動作遲鈍(下肢麻木與虛弱)、以及腸道或膀胱功能障礙。
出血的風險
Dalteparin用於出血風險較高的病人須小心，例如有血小板減少和血小板缺陷，嚴重的肝或腎功能不全，控制不佳的高血壓，高血壓或糖尿病性視網膜病變的病人。對於近期動過手術的病人投予於高劑量dalteparin (例如治療DVT、PE、不穩定型冠狀動脈疾病)時需小心。
血小板減少
建議在開始dalteparin治療前應測量血小板數量,治療期間亦應定期監測血小板數量。在dalteparin治療期間，倘若出現血小板快速減少或顯著地血小板減少(小於100,000/μL或mm^3)等狀況時，應特別注意；建議於肝素或低分子量肝素存在時做體外試驗以檢測抗血小板抗體。如果體外試驗呈陽性，或者無法有定論，或者未做檢查時，即應停止dalteparin治療(參閱**4.3.禁忌**)。
監測抗Xa因子濃度
通常不需要監測dalteparin的抗凝血作用，但對於特殊族群，例如兒童、腎衰竭病人、或太瘦或病態肥胖的病人、懷孕、或出血或血栓再形成風險較高的病人，則應考慮監測。使用呈色受質的實驗室分析法是測定抗Xa因子濃度的首選。活化部分凝血活素時間(APTT)或凝血酵素時間(thrombin time)對dalteparin的活性比較不靈敏，因此不應使用這些檢驗。爲延長APTT而提高dalteparin之劑量，可能會引起出血(參閱**4.9用藥過量**)。
高血鉀
肝素與低分子量肝素會抑制腎上腺分泌醛固酮而導致高血鉀，特別是在糖尿病、慢性腎衰竭、已存在代謝性酸中毒、血漿血鉀升高或使用留鉀藥物的病人。對有此風險的病人，應檢測血鉀濃度。
與其他抗凝血劑的可互換性
Dalteparin不可與傳統肝素(unfractionated heparin, UFH)、其他低分子量肝素或合成的多醣類互換使用(單位換單位)。這些藥品的製造原料、製造過程、物理化學、生物及臨床性質各不相同，因此生化特性、劑量各不相同，可能臨床療效與安全性也不相同。這些藥品都是獨特的，各有其獨特的使用說明。
骨質疏鬆
長期使用肝素會有骨質疏鬆的風險。雖然尚未在dalteparin觀察到此現象，但骨質疏鬆的風險仍無法排除。
兒童病人
關於兒童使用本品的安全性和療效經驗有限。倘若dalteparin使用於這些病人，必須監測抗Xa因子濃度。
老年病人
老年病人(特別年紀在80歲與以上)在治療劑量範圍內可能會有出血性併發症增加的風險，建議臨床上應小心監測。
過敏反應
弗列明預填充針筒的針頭護帽可能含有乳膠(天然橡膠)，其可能會使對乳膠(天然橡膠)過敏的人士產生嚴重過敏反應。
4.5 藥物交互作用與其他交互作用
與影響止血的藥物併用，例如血栓溶解劑、其他抗凝血劑、NSAID、血小板抑制劑或dextran，可能增強dalteparin的抗凝血作用。
因爲非類固醇抗發炎藥與ASA鎮痛劑/抗發炎劑量會造成可使血管放鬆之prostagladin的合成降低，進而降低腎血流與腎排除。對於使用dalteparin之腎衰竭病人併用非類固醇抗發炎藥或高劑量ASA時應特別小心。
4.6 生育力、懷孕與授乳
懷孕
若在懷孕期間使用dalteparin，對胎兒造成傷害的可能性極小：然而因爲不能完全排除傷害可能性，所以懷孕期間不該使用dalteparin，只有在顯著需要時方可使用(參閱**5.3臨床前的安全性資料**)。
在大量的孕婦使用資料中(超過1000個以上的曝藥後結果)，並未發現任何致畸性或胎兒/新生兒毒性。如果臨床狀況需要，dalteparin sodium亦可於懷孕期間使用。
目前已有超過2,000個於懷孕期間投予dalteparin的已發表病例(研究、系列病例研究與個例報告)。報告指出，和UFH相比較，不僅出血傾向較低，發生骨質疏鬆性骨折的風險也有降低的現象。在最大型的前瞻性研究「於妊娠期間介入治療的血栓預防效果(EThIG)研究」中，一共收錄了810位孕婦，並探討每天投予介於50至150 IU/公斤體重(個別病例最高達200 IU/公斤體重)之dalteparin的孕婦特有風險分層體系(低度、高度、極高度的VTE 風險)。不過，在對孕婦使用低分子量肝素方面，目前只有相當有限的隨機對照研究。
動物試驗並未發現dalteparin具有任何致畸性或胎兒毒性(參閱**5.3臨床前的安全性資料**)。
接受高劑量抗凝血劑治療之婦女在分娩時絕對不可使用硬腦膜外麻醉(參閱**4.3禁忌**)。在治療出血風險較高的病人(如周產期婦女)時，建議應謹慎(參閱**4.4警語及注意事項**)。懷孕婦女在妊娠第三期所測得之dalteparin抗Xa因子半衰期爲4至5小時。
曾有對裝置人工心臟瓣膜之孕婦使用完整抗凝血劑量之低分子量肝素但治療失敗的報告。目前尚未充分研究過dalteparin用於裝置人工心臟瓣膜之孕婦的結果。
授乳
關於dalteparin是否會分泌到人類乳汁中的資料有限。一項研究在15名接受dalteparin爲預防性治療之授乳婦乳汁中偵測到少量的抗Xa因子活性，相當於乳汁/血漿比值<0.025至0.224。低分子量肝素的口服吸收極低，因此這種少量的抗凝血活性對吃母奶嬰兒的臨床意義不明(如果的話)。
生育力
根據現有的臨床資料，並無任何證據顯示dalteparin sodium會影響生育力。在dalteparin sodium的動物試驗中，並未發現任何生育力、交配能力或周產期與出生後之發育方面的影響。
4.7 對駕駛和操作機器能力的影響
Dalteparin對駕駛和操作機器的能力的影響尚未經有系統的評估。
4.8 副作用
在曾接受預防性治療的病人中，約有3%通報發生副作用。
可能與dalteparin sodium有關的通報不良反應皆依系統器官類別與發生頻率(極常見(≥1/10)、常見(≥1/100，<1/10)、少見(≥1/1000，<1/100)、罕見(≥1/10,000至<1/1000)、極罕見(<1/10,000))分列於下表。

系統器官類別	發生頻率	不良反應
血液與淋巴系統障礙	常見	輕度血小板減少(第I型)，通常在治療期間即可恢復正常
	不明*	由免疫作用所媒介的肝素誘發性血小板減少症(第II型，伴有或未伴有血栓併發症)
免疫系統障礙	少見	過敏
	不明*	嚴重過敏性反應
神經系統障礙	不明*	曾有發生顱內出血的報告，並有一些因而死亡的病例
血管障礙	常見	出血
胃腸道障礙	不明*	曾有發生後腹腔出血的報告，並有一些因而死亡的病例
肝膽障礙	常見	暫時性轉胺酶升高
皮膚與皮下組織障礙	罕見	皮膚壞死、暫時性禿髮
	不明*	皮疹
全身性障礙與給藥部位症狀	常見	注射部位皮下血腫 注射部位疼痛
外傷、中毒及手術併發症	不明*	脊椎或硬腦膜外血腫(參閱**4.3禁忌**和**4.4警語及注意事項**)

*(無法依據現有的資料確立其發生頻率)
出血風險依劑量而定。大多數出血輕微，但曾有嚴重出血之報告，某些案例爲致死案例。長期使用肝素會有骨質疏鬆的風險。雖然尚未在dalteparin觀察到此現象，但骨質疏鬆的風險仍無法排除。
兒童
一般認爲兒童中之不良反應的發生頻率、類型與嚴重度和成人相同。長期投予dalteparin的安全性尚未確立。
4.9 用藥過量
Dalteparin的抗凝血作用可被魚精蛋白(protamine)抑制。然而，魚精蛋白對原發性止血具有抑制作用，因此只能用於急救時。1 mg,魚精蛋白可以部分中和dalteparin 100 IU (anti-Xa)的作用(雖然本品產生的凝血時間延長全然被中和，但仍殘留25%~50%的dalteparin抗Xa因子活性)。
5. 藥理特性
5.1 藥效學
Dalteparin的抗血栓作用是因其能加強抑制Xa因子及凝血酵素的作用所致。一般而言，dalteparin加強抑制Xa因子作用的效果比延長血漿凝血時間(APTT)的效果來得大。Dalteparin對血小板活化和血小板附著的作用比肝素小，因此對原發性止血的效果很小。
在一項定名爲PROTECT (重症照護血栓性栓塞預防試驗)的大型跨國、隨機、對照性多中心研究中，曾針對3746位入住加護病房(ICU)至少3天的重症病人(76%)與手術病人比較每日一次dalteparin 5,000 IU與每日兩次低劑量傳統肝素(UFH) 5,000 IU的血栓預防效果。主要的評估目標爲近端小腿深部靜脈血栓(DVT)，判定的依據爲定期進行加壓超音波檢查的結果。約有90%的病人須使用人工呼吸器。允許使用研究藥物治療的時間爲ICU留置期間至最長90天。兩組使用研究藥物的中位期間皆爲7天(四分位數差距爲4至12天)。以盲性的方式進行血栓事件與出血事件的判定。
在近端小腿DVT方面，兩組之間並無任何明顯差異(dalteparin組中的發生率爲5.1%，UFH組則爲5.8%，風險比率爲0.92；95% CI爲0.68至1.23；P = 0.57)。
在重大出血事件(風險比率爲1.00；95% CI爲0.75至1.34；P = 0.98)或住院期間死亡(風險比率爲0.92；95% CI爲0.80至1.05；P = 0.21)的發生率方面，兩組之間皆無任何明顯差異。
兒童
Dalteparin用於兒童病人之安全性與療效方面的資料相當有限。對這些病人使用dalteparin時，應監測抗Xa因子濃度。
5.2 藥動學特性
藥動學與代謝
吸收
測量血漿內抗Xa因子活性，本品在健康受試者的絕對生體可用率爲87 ± 6%。當劑量從2500 IU增加至10,000 IU時，抗Xa因子活性整體AUC的增加程度高於其劑量比例的增加程度，增幅約三分之一。
分佈
Dalteparin抗Xa因子活性的分佈體積是40~60 mL/kg。
代謝
靜脈注射40及60 IU/kg之劑量後，平均最終半衰期(terminal half-life)分別是2.1 ± 0.3和2.3 ± 0.4小時。皮下注射給藥後觀察到的最終半衰期比較長(3~5小時)，可能是延遲吸收所致。
排除
Dalteparin主要經由腎臟排除，不過由腎臟排出的物質其生物活性特徵尚未清楚。尿中可檢測出小於5%的抗Xa因子活性。對正常的受試者投與一次30及120 IU抗Xa因子/公斤體重的靜脈大量注射劑量後，dalteparin抗Xa因子活性的平均血漿清除率分別是24.6 ± 5.4及15.6 ± 2.4 mL/hr/kg，對應的半衰期是1.47 ± 0.3和2.5 ± 0.3小時。
特殊族群
血液透析
對於需要血液透析的慢性腎功能不全病人，靜脈注射一劑5000 IU dalteparin之後，抗Xa因子活性的平均最終半衰期是5.7 ± 2.0小時，也就是說，半衰期比健康的受試者延長許多，因此可以預期在這些病人有較大的蓄積作用。
兒童
在年齡低於約2至3個月或體重<5公斤的嬰兒中，可能是分佈體積較大的緣故，每公斤體重的低分子量肝素(LMWH)需求量會增加。幼童之每公斤體重LMWH需求量增加的其他解釋包括兒童體內的肝素藥物動力學改變及/或肝素抗凝血活性的表現因血中抗凝血酶濃度降低而減弱。
監測兒童病人的抗Xa因子濃度
對某些接受dalteparin sodium治療的特殊族群，如兒童，應考慮於投藥後4小時左右檢測尖峰抗Xa因子濃度。以每天投藥一次的劑量進行治療性治療時，投藥後4小時所測得的尖峰抗Xa因子濃度通常應維持在0.5至1.0 IU/mL之間。對腎臟生理功能低下且容易變化的病人，如新生兒，應密切監測抗Xa因子濃度。就預防性治療而言，抗Xa因子濃度通常應維持在0.2-0.4 IU/mL之間。
和所有的抗血栓藥物一樣，使用dalteparin sodium治療也有發生全身性出血的風險。對最近動過手術的病人，使用高劑量的dalteparin sodium治療時應謹慎。在開始治療之後，應嚴密監視病人是否發生出血性併發症。監視的措施包括定期對病人進行身體檢查、密切觀察手術引流情形並定期檢測血紅素、以及檢測抗Xa因子濃度。
5.3 臨床前的安全性資料
致癌性、致突變性、生育力損害 - 不拘給藥的方法、劑量或治療期長短，都沒有發現器官毒性。沒有發現任何致突變性。在動物測試中，沒有發現任何胚胎毒性、胎兒毒性或致畸性，對生育能力、交配、周產期或出生後的發育也沒有任何影響。
6. 藥劑學特性
6.1 賦形劑列表
sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injection
6.2 配伍禁忌
本注射液可與裝於玻璃或塑膠容器中的生理食鹽水溶液(0.9% NaCl)或等張葡萄糖溶液(5%)混合。Fragmin與其他藥物的相容性至今尚未進行研究，因此不可與其他藥物混合使用。
6.3 儲存特別注意事項
儲存在孩童拿不到的地方。
Fragmin須儲存於25°C以下，當超過標籤上的有效期限時，禁止使用。
6.4 包裝
每支0.2毫升，100支以下注射針筒裝。單一劑量注射針筒。
版本：CDS 20200130-2

製造廠
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

藥商
輝瑞大藥廠股份有限公司
台北市信義區松仁路100號42、43樓