

核准日期：2014 年 02 月 10 日

修改日期：2015 年 04 月 15 日；2015 年 06 月 15 日；2015 年 08 月 18 日；2016 年 03 月 08 日；2016 年 11 月 07 日；2017 年 09 月 25 日；2019 年 10 月 30 日；2020 年 06 月 29 日；2020 年 07 月 01 日

# 达肝素钠注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 警示语：脊髓/硬膜外血肿

在接受低分子肝素 (LMWH) 或肝素类抗凝剂并接受椎管内麻醉或椎管穿刺的患者中，可能发生硬膜外或脊髓血肿。这些血肿可能会导致长期或永久性瘫痪。为患者安排脊柱手术时应考虑这些风险。可增加这些患者发生硬膜外或脊髓血肿风险的因素包括：

- 使用留置硬膜外导管。
- 合用其他影响止血的药物，如非甾体抗炎药 (NSAID)、血小板抑制剂和其他抗凝剂。
- 有创伤性或重复性硬膜外或腰椎穿刺史。
- 有脊柱畸形或脊柱手术史。
- 本品给药和椎管内手术治疗之间的最佳时间尚不清楚。

应频繁监测患者的神经损伤症状和体征。如若出现神经损伤，必须采取紧急治疗。

在接受抗凝或准备接受抗凝治疗以预防血栓的患者行椎管内干预措施前应权衡获益和风险。

## [药品名称]

通用名称：达肝素钠注射液

商品名称：法安明® / Fragmin®

英文名称：Dalteparin Sodium Injection

汉语拼音：Dagansuna Zhusheye

## [成份]

化学名称：达肝素钠,本品属于低分子肝素钠。

组成：

1 支单剂量预灌装注射器

达肝素钠	2500 IU (抗 Xa)	5000 IU (抗 Xa)	7500 IU (抗 Xa)
氯化钠	适量	—	—
氢氧化钠	适量	适量	适量
盐酸	适量	适量	适量
注射用水	加至 0.2 ml	加至 0.2 ml	加至 0.3 ml

效价以低分子量肝素第一国际标准中所描述的国际抗 Xa 单位 (IU) 表示。

分子量：重均分子量为 6000。

辅料名称：氯化钠  
氢氧化钠  
盐酸

### [性状]

本品为无色或淡黄色的澄明液体。

### [适应症]

治疗急性深静脉血栓。

预防急性肾功能衰竭或慢性肾功能不全者进行血液透析和血液过滤期间体外循环系统中的凝血。

治疗不稳定型冠状动脉疾病，如：不稳定型心绞痛和非 Q 波型心肌梗死。

预防与手术有关的血栓形成。

### [规格]

0.2 ml： 2500 IU(抗 Xa) 注射液

0.2 ml： 5000 IU(抗 Xa) 注射液

0.3 ml： 7500 IU(抗 Xa) 注射液

### [用法用量]

如果需要可通过测定抗 Xa 以监测本品的活性。

#### **治疗急性深静脉血栓**

达肝素钠可以皮下注射每日一次，也可每日二次。

**每日一次用法：**200 IU/kg 体重，皮下注射每日一次。无需监测抗凝血活性。每日总量不可超过 18000 IU。

**每日二次用法：**对于出血风险较高的患者，可采用 100 IU/kg 体重，皮下注射每日二次。通常治疗中无需监测抗凝血活性，但可进行功能性抗 Xa 检测。皮下注射后 3~4 小时取血样，可测得最大血药浓度。推荐的血药浓度范围为 0.5~1.0 IU 抗 Xa/ml。

**持续静脉输注用法：**推荐的初始剂量为 100 IU/kg 体重，12 小时后可重复给药。

同时可立即开始口服维生素 K 的拮抗剂抗凝治疗。达肝素钠治疗应持续到凝血酶原复合物(因子 II、VII、IX 和 X)降至治疗水平。联合治疗通常至少需要 5 天。

#### **预防血液透析和血液过滤期间凝血**

**慢性肾功能衰竭，患者无已知出血风险：**

血液透析和血液过滤不超过 4 小时：剂量如下或静脉快速注射 5000 IU。

血液透析和血液过滤超过 4 小时：静脉快速注射 30~40 IU/kg 体重，继以每小时 10~15 IU/kg 体重静脉输注。

正常情况下，患者进行长期血液透析应用本品时，需要调整剂量的次数很少，因而检测

抗 Xa 浓度的次数也很少。给予的剂量通常使血浆抗 Xa 浓度保持在 0.5~1.0 IU/ml 范围内。

**急性肾功能衰竭，患者有高度出血风险：**

静脉快速注射 5~10 IU/kg 体重，继以每小时 4~5 IU/kg 体重静脉输注。

进行急性血液透析的患者治疗间歇较短，应全面监测抗 Xa 水平。

血浆抗 Xa 水平应介于 0.2~0.4 IU/ml 之间。

**不稳定型冠状动脉疾病，如：不稳定型心绞痛和非 Q 波型心肌梗死：**

皮下注射 120 IU/kg 体重，每日二次。最大剂量为 10000 IU/12 小时。至少治疗 6 天，如医生认为必要可以延长治疗。此后，推荐使用固定剂量进行延长期治疗，直至进行血管重建操作（例如经皮介入（PCI）或冠状动脉旁路搭桥（CABG））。除非有特别的禁忌，推荐使用低剂量乙酰水杨酸协同治疗。总疗程不超过 45 天，应根据患者的性别和体重来选择剂量：

体重 80 kg 以下的女性患者和体重 70 kg 以下的男性患者：每 12 小时皮下注射 5000 IU。

体重超过 80 kg（含 80 kg）的女性患者和体重超过 70 kg（含 70 kg）的男性患者：每 12 小时皮下注射 7500 IU

**预防与手术有关的血栓形成**

**中度血栓风险的患者：**

术前 1~2 小时皮下注射 2500 IU，术后每日早晨皮下注射 2500 IU 直到患者可以活动，一般需 5~7 天或更长。

持续性活动受限的患者皮下注射 5000 IU，每天一次，一般需 12~14 天，可更长。通常不需监测抗凝效果。

**高度血栓风险的患者（患有某些肿瘤的特定患者和某些矫形手术）：**

术前晚间皮下注射 5000 IU，术后每晚皮下注射 5000 IU。治疗须持续到患者可以活动为止，一般需 5~7 天或更长。另外也可术前 1~2 小时皮下注射 2500 IU，术后 8~12 小时皮下注射 2500 IU。然后每日早晨皮下注射 5000 IU。

即使患者已可活动，全髋关节置换术后的治疗应持续最多至 5 周。

与所有抗血栓剂一样，使用本品也存在出现全身性出血的风险。近期接受手术的患者使用大剂量本品治疗时应谨慎。治疗开始后，应密切监测患者的出血并发症。可以通过适当体检、密切观察手术引流以及定期测定血红蛋白和抗 Xa 进行监测。

**警告** 不同的低分子肝素在不同的推荐剂量下有不同特点。因此需特别注意，并且一定要查看不同产品的使用说明。

不可肌肉注射。

**相容性** 达肝素钠与置于玻璃瓶或塑料瓶内的等渗氯化钠溶液(9 mg/ml)或等渗葡萄糖溶液(50 mg/ml)相容。溶液必须在 12 小时内使用。

达肝素钠注射液与其它产品的相容性尚无研究，因此不得与任何其它药品配伍使用。

**注射器处理的特殊注意事项**

\* 以下内容适用于使用配备针头安全套装的预灌装注射器:

按照标准的使用方法进行操作。

以下为标准操作方式:

针头安全套装是一个塑料的针头“收纳器”，它牢固地附着在注射器上。这两个部件组合在一起共同成为针头安全套装。专门用于帮助医护人员进行正确的注射操作，防止针头刺伤的意外发生。

针头安全套装在使用过程中，需要使用者采取特定的操作步骤“启动”针头安全套装，从而在注射完成后防止针头对人体造成意外伤害。

针头安全套装附着在注射器筒上，塑料部件（收纳器）平行于注射针/针套一直延伸到针套顶端。

使用者将塑料针头收纳器掰离针套方向。



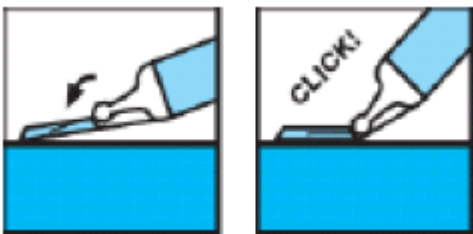
拔除注射器上的针套。



进行常规注射操作。



从患者身上拔出针头。将塑料收纳器置于稳定的硬平面上，用一只手将针头压入塑料收纳器，向上掰动针筒，直至针头被锁入针头收纳器（当针头被锁入收纳器时可听见“咔嗒”一声）。继续掰动针筒超过45°致针头完全销毁。



正确处理销毁的针头。



任何未使用的药品或废弃材料应按照当地法规进行处置。

### [不良反应]

接受预防治疗的患者大约3%报告有副作用。

所报告的可能与达肝素钠有关的不良反应列表如下，其依据为系统器官分类和频率组：十分常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ ），偶见（ $\geq 1/1000$ 至 $<1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10000$ 至 $<1/1000$ ），十分罕见（ $<1/10000$ ）。

系统器官分类	频率	不良反应
血液淋巴系统异常	常见	轻微的血小板减少(I型)，在治疗中通常可恢复
	未知*	肝素诱导的免疫介导型血小板减少(II型，伴随或不伴随血栓并发症)
免疫系统异常	偶见	超敏性
	未知*	过敏性反应
神经系统异常	未知*	有报告颅内出血，有些可致命
血管异常	常见	出血（任何部位出血），有些可致命
胃肠系统异常	未知*	有报告出现腹膜后出血，有些可致命
肝胆系统异常	常见	一过性转氨酶升高
皮肤及皮下组织类异常	罕见	皮肤坏死，一过性脱发
	未知*	皮疹
全身性疾病及给药部位各种反应	常见	注射部位皮下血肿 注射部位疼痛
	罕见	超敏反应
各类损伤、中毒及手术并发症	未知*	脊髓血肿或者硬膜外血肿（见[禁忌]和[注意事项]）

\*(根据现有数据无法确定)

出血风险取决于剂量。大多数出血为轻度至中度。有严重出血的报告，且其中有些病例是致命性的。

肝素制品可引起醛固酮减少症，进而可导致血浆钾升高。

在罕见情况下，可能会出现具有临床意义的高钾血症，尤其是在慢性肾衰竭和糖尿病患者中（见[**注意事项**]）。

使用肝素进行长期治疗有患骨质疏松症的风险。尽管使用达肝素尚未观察到此类病例，但仍不能排除患骨质疏松症的风险。

儿童人群：

不良反应的频率、类型和严重程度在儿童中预计和成人相同。达肝素长期给药的安全性尚未确定。

### [**禁忌**]

以下情况禁用本品：

对达肝素钠、任一辅料、其它低分子肝素或肝素或猪肉制品过敏；

确定或怀疑患有肝素诱导的免疫介导型血小板减少（II型）病史；

急性胃十二指肠溃疡；

脑出血或其他活动性出血；

严重的凝血系统疾病；

脓毒性心内膜炎；

中枢神经系统、眼部及耳部的损伤和手术；

接受大剂量达肝素（例如治疗急性深静脉血栓、肺动脉栓塞以及不稳定性冠状动脉疾病）时，禁止实施脊椎或硬膜外麻醉或椎管穿刺（见[**注意事项**]）。

### [**注意事项**]

禁止肌肉注射本品。由于存在血肿风险，当 24 小时达肝素钠剂量超过 5000 IU 时，应避免肌肉注射其他药物制剂。

#### **出血风险**

本品慎用于血小板减少和血小板功能障碍、严重肝肾功能不全、未控制的高血压、高血压性或糖尿病性视网膜病以及已知对肝素制剂和/或低分子肝素制剂过敏的患者。近期接受手术的患者及存在疑似可增加出血风险的其他疾病的患者在使用大剂量达肝素钠时亦应慎重，比如那些需要进行急性深静脉血栓、肺动脉栓塞或者不稳定性冠状动脉疾病治疗的患者。

如患有不稳定性冠状动脉疾病（不稳定性心绞痛及非 Q 波性梗死）的患者发生心肌梗死，可能有必要进行溶栓治疗。这并不意味着必须中止达肝素治疗，但会增加出血风险。

#### **硬膜外或脊椎麻醉**

进行椎管内麻醉（硬膜外/脊椎麻醉）或椎管穿刺时使用低分子肝素的患者（包括计划接受抗凝治疗的患者），存在出现硬膜外或脊髓血肿的风险，从而引起不同程度的神经损伤，包括长期性或永久性瘫痪。当术后留置硬膜外导管或联合使用影响止血的药物（如非甾体抗炎药、血小板抑制剂或其他抗凝剂）时，会使发生这些事件的风险升高。创伤性或反复性硬膜外或腰椎穿刺也会使风险升高。

在脊椎或硬膜外麻醉期间使用达肝素钠注射液时，为降低出血风险，最好在达肝素钠注射液的抗凝血作用处于最小时插入或移去导管。当达肝素钠注射液用来预防深静脉血栓时，

应在最后一次给药 12 小时后再插入或移去导管。若患者出血风险增高，则需在最后一次给药至少 24 小时后再插入或移去导管。使用本品根治性治疗急性深静脉血栓时严禁实施任何硬膜外或脊椎麻醉或穿刺（见[用法用量]和[禁忌]）。

导管去除至少 4 小时后才可使用下一剂达肝素钠注射液。

当医生决定在硬膜外/脊椎麻醉或椎管穿刺前使用抗凝剂时，需要特别小心并密切监控，以便及时发现任何神经体征或症状，比如背部疼痛、感觉或运动障碍（下肢麻木或无力，膀胱功能失调）。护士应接受特别培训以便及时识别神经功能失调的症状。应要求患者一旦出现神经异常症状要及时告知医生。

如果怀疑出现脊柱内血肿的体征或症状，需要给予紧急诊断或治疗，包括脊髓减压。

### **血小板减少症**

由于存在血小板减少的风险，建议在开始达肝素治疗前做血小板计数检查并在治疗期间定期复查。

对于快速出现的血小板减少，或在使用本品或其它低分子肝素和/或肝素的体外实验中显示抗血小板抗体阳性或结果未知的严重血小板减少（ $<100000/\mu\text{l}$ ），需特别注意。

当出现上述血小板减少时应停止治疗（见[禁忌]）。只有在体外实验中显示普通肝素不会引起患者血小板聚合反应才可重新开始治疗。治疗开始后，每周至少做 2 次血小板计数检查，尤其是治疗初期的前三周。重要说明：肝素所引起的 II 型血小板减少症不应与早期术后血小板减少症混淆。

### **监测抗 Xa 水平**

通常不需监测达肝素的抗凝效果，但对于特定患者人群，如儿童；肾衰竭患者；或极瘦或重度肥胖患者，孕妇，或出血或血栓再形成风险增高的患者，应考虑监测。

本品对凝血时间测定（以活化部分凝血酶时间，APTT 测量）只有中度延长作用。由于此项测定对达肝素的活性相对不敏感，因此不应使用。为延长 APTT 而增加剂量可能导致药物过量 and 出血。建议通过功能性抗 Xa 测定进行抗凝效果的实验室监测。

不稳定型冠状动脉疾病，如：不稳定型心绞痛和非 Q 波型心肌梗死的患者若发生透壁性心肌梗死，可进行溶栓治疗。没有必要因进行溶栓而停用本品，但可能增加出血的危险。

### **高钾血症、肾损害**

肝素可抑制肾上腺分泌醛固酮，导致高血钾症，特别是患有糖尿病、慢性肾功能衰竭、已存在的代谢性酸中毒、血钾浓度上升或正在服用保钾药物的患者更需注意。高钾血症风险似乎会随治疗持续时间而增加，但通常是可逆的。肝素治疗开始前应对风险患者人群进行血钾测量，并在此后定期监测，特别是在治疗持续时间超过约 7 天时。

一般情况下，长期接受血液透析的患者应用本品时，需要调整剂量的次数更少，因而监测抗 Xa 水平的次数也更少。接受急性血液透析的患者可能更不稳定，应对抗 Xa 水平进行更全面的监测。

对于不稳定性冠状动脉疾病的长期治疗，例如在血运重建之前，应考虑减少剂量以防肾功能下降（血清肌酐 $>150\ \mu\text{mol/l}$ ）。

### **与其它抗凝剂的可互换性**

简单的剂量参比测试无法表征低分子肝素、普通肝素或合成多糖的不同制剂的生物活性。因为不同的低分子肝素制剂具有不同的特性，有必要调整剂量。因此，应特别注意并遵守相应产品的使用方法。

达肝素钠注射液对驾驶或机械操作能力没有影响。

### [孕妇及哺乳期妇女用药]

#### 妊娠

现有经验未发现孕妇接受低分子肝素治疗会损害胚胎或胎儿的任何证据。到目前为止，有关在妊娠期使用低分子肝素的对照研究数量非常有限。达肝素不通过胎盘。

正在使用大剂量抗凝剂治疗的妇女在分娩期间绝对禁止接受硬膜外麻醉（见[禁忌]）。在处于妊娠晚期的孕妇中测得达肝素抗 Xa 的半衰期为 4 至 5 小时。

动物试验未发现达肝素具有任何致畸性或胚胎毒性（见[药理毒理]）。

#### 哺乳

少量达肝素钠会进入乳汁。到目前为止，研究表明乳汁中的抗凝血因子 Xa 浓度为血浆浓度的 2% 到 8%（15 名妇女，哺乳期第 3 至第 5 天，皮下注射达肝素后 2 至 3 小时）。对婴儿不大可能产生抗凝作用，尽管如此，只有当治疗对母亲的益处大于对婴儿的潜在风险时，才能在哺乳期使用达肝素。

### [儿童用药]

尚未确定儿童使用本品的安全性和有效性。未推荐本品应用于该人群的剂量。

### [老年用药]

老年患者（特别是 80 岁及以上的患者），在治疗剂量范围内患出血性并发症的风险可能增高。建议进行密切的临床监测。

### [药物相互作用]

同时应用影响止血的药物，例如抗血小板药物、溶栓药物、乙酰水杨酸、非甾体类抗炎药、GP IIb/IIIa 受体拮抗剂、维生素 K 拮抗剂和葡聚糖可能加强本品的抗凝血效果。

尽管如此，不稳定型冠状动脉疾病如：不稳定型心绞痛和非 Q 波型心肌梗死患者只要无特殊禁忌症，一般仍应口服低剂量的乙酰水杨酸。

由于使用非甾体类抗炎药和乙酰水杨酸类镇痛/抗炎药会减少血管扩张性前列腺素的产生，从而使肾血流量和肾排泄减少，因此肾衰竭患者同时使用达肝素与非甾体类抗炎药或大剂量乙酰水杨酸类药物时应特别注意。

然而，如无特定的禁忌症，患有不稳定性冠状动脉疾病（不稳定性心绞痛及非 Q 波性梗死）的患者应采用低剂量的乙酰水杨酸进行治疗。

由于肝素可与以下药物发生相互作用：静脉注射硝酸甘油、大剂量青霉素、磺吡酮、丙磺舒、依他尼酸、细胞生长抑制剂、奎宁、抗组胺药、洋地黄、四环素类药物、烟草和抗坏血酸，因此不能排除达肝素与这些物质存在相互作用。



### [药物过量]

鱼精蛋白可抑制本品的抗凝作用。100 抗 Xa IU 达肝素所引起的凝血时间延长可被 1 mg 鱼精蛋白中和，但抗 Xa 活性只能被中和约 25~50%。鱼精蛋白本身对初期止血有抑制作用，所以只能在紧急情况下应用。

### [药理毒理]

#### 药理作用

达肝素钠是一种低分子肝素钠，通过促进抗凝血酶对凝血因子Xa和凝血酶的抑制作用进行抗凝。达肝素钠主要加强凝血因子Xa的抑制，同时可轻微延长活化部分凝血活酶时间（APTT）。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性

达肝素钠Ames试验、小鼠淋巴细胞正向突变试验和人淋巴细胞染色体畸变试验以及体内小鼠微核试验均为阴性。

##### 生殖毒性

大鼠皮下注射达肝素钠1200IU/kg(7080IU/m<sup>2</sup>), 未见对生育力或生殖能力的影响。

妊娠大鼠或妊娠兔器官形成期分别静脉注射达肝素钠2400IU/kg(14160IU/m<sup>2</sup>)或4800IU/kg(40800IU/m<sup>2</sup>), 按体表面积换算, 暴露量分别为人用剂量100IU/kg的2-4倍或4倍, 未见致畸性或胚胎毒性。

##### 致癌性

未进行致癌性试验。

### [药代动力学]

皮下注射的生物利用度约为90%。药代动力学基本为非剂量依赖型。静脉注射消除半衰期约为2小时，皮下注射为3~4小时。尿毒症患者的半衰期将延长。

药物消除主要通过肾脏排泄。

### [贮藏]

密闭，30℃以下保存。

### [包装]

单剂量预灌装注射器。

包装规格：2支/盒，10支/盒。

### [有效期]

36个月

### [执行标准]

进口药品注册标准 JX20190148

### [批准文号]

进口小包装注册证号：

0.2 ml:2500 IU(抗 Xa) 注射液： H20170037

0.2 ml:5000 IU(抗 Xa) 注射液： H20170040

0.3 ml:7500 IU(抗 Xa) 注射液： H20170043

进口大包装注册证号：

0.2 ml:2500 IU(抗 Xa) 注射液： H20170038； H20170039

0.2 ml:5000 IU(抗 Xa) 注射液： H20170041； H20170042

0.3 ml:7500 IU(抗 Xa) 注射液： H20170044； H20170045

分包装批准文号：

0.2 ml:2500 IU(抗 Xa) 注射液： 国药准字 J20171059

0.2 ml:5000 IU(抗 Xa) 注射液： 国药准字 J20171060

0.3 ml:7500 IU(抗 Xa) 注射液： 国药准字 J20171061

#### [药品上市许可持有人]

名称： Pfizer S.A.

注册地址： Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

#### [生产企业]

企业名称： Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

生产地址： Schützenstrasse 87, 99-101-88212 Ravensburg, Germany

分包装企业： 辉瑞制药有限公司

地址： 大连市经济技术开发区大庆路 22 号

邮编： 116600

电话： 0411-88011000

国内联系地址：

北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层

邮编： 100010

电话： 010-85167000

产品咨询热线： 400 910 0055

## Document Approval Record

**Document Name:**

LLD dalteparin sodium - Fragmin - CHN - Chinese (Simplified) - Repackaging- for post approval review

**Document Title:**

LLD dalteparin sodium - Fragmin - CHN - Chinese (Simplified) - Repackaging-- for post approval review

**Signed By:**

**Date(GMT)**

**Signing Capacity**

Zhang, Zhe\_zhanz162

17-Jul-2020 01:45:25

Regulatory Affairs Approval

Liu, Lin Jie

17-Jul-2020 05:56:10

Regulatory Affairs Approval