

Clexane

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

1.1 Product name: Clexane (Enoxaparin sodium)

1.2 Strength: 2,000 anti-Xa IU/0.2 ml, 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml, 6,000 anti-Xa IU/0.6 ml, 8,000 anti-Xa IU/0.8 ml and 10,000 anti-Xa IU/1.0 ml

1.3 Pharmaceutical Dosage Form: Sterile pyrogen-free solution for Injection

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: enoxaparin sodium

Solvent: water for injections

Each ml of the solution contains 10,000 anti-Xa IU equivalent to 100 mg enoxaparin sodium. One mg (0.01 ml) of enoxaparin sodium corresponds approximately to 100 anti-Xa IU.

CLEXANE 2,000 anti-Xa IU is equivalent to 20 mg

CLEXANE 4,000 anti-Xa IU is equivalent to 40 mg

CLEXANE 6,000 anti-Xa IU is equivalent to 60 mg

CLEXANE 8,000 anti-Xa IU is equivalent to 80 mg

CLEXANE 10,000 anti-Xa IU is equivalent to 100 mg

3. PHARMACEUTICAL FORM

Sterile pyrogen-free solution for Injection

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Clexane is a low-molecular-weight heparin (LMWH).

Solution for injection containing 2,000 anti-Xa IU and 4,000 anti-Xa IU	1. Prophylaxis of venous thrombo-embolic disease in patients undergoing an orthopedic or general surgery procedure, including cancer surgery, with a moderate or high risk of thromboembolism. 2. Prevention of clotting in the extra-corporeal circulation during hemodialysis (generally a session of 4 hours or less).
Solution for injection containing 4,000 anti-Xa IU	3. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients bedridden due to acute illnesses including acute heart failure (NYHA class III or IV), acute respiratory failure, acute infectious disease or acute rheumatic disease.

<p>Solution for injection containing 6,000 anti-Xa IU 8,000 anti-Xa IU and 10,000 anti-Xa IU</p>	<p>4. Curative treatment of established deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism, without signs of clinical severity, excluding pulmonary embolism likely to require treatment with a thrombolytic agent or by surgery.</p> <p>5. Treatment of unstable angina and acute non-Q-wave myocardial infarction, in combination with aspirin.</p> <p>6. Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction, in combination with a thrombolytic agent in patients eligible or not for subsequent coronary angioplasty.</p>
<p>All strengths</p>	<p>Additional indication of use: Extended treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and prevention of its recurrence in patients with active cancer.</p>

4.2 Posology and method of administration

Administration

SUBCUTANEOUS ROUTE (except for hemodialysis indication for solution for injection containing 2,000 & 4,000 anti-Xa IU and except for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction, in whom IV bolus administration is required for solution for injection containing 6,000, 8,000 and 10,000 anti-Xa IU)

These presentations are suitable for adults.

This drug is not to be injected via the intramuscular route.

One milliliter of solution for injection is equivalent to approximately 10,000 anti-Xa IU of enoxaparin.

- Subcutaneous injection technique:

Injection should be made preferably when the patient is lying down. Enoxaparin sodium is administered by deep subcutaneous injection. Do not expel the air bubble from the syringe before the injection to avoid the loss of drug when using the 20 and 40 mg pre-filled syringes. The administration should be alternated between the left and right anterolateral or posterolateral abdominal wall.

The whole length of the needle should be introduced vertically into a skin fold gently held between the thumb and index finger. The skin fold should not be released until the injection is complete. Do not rub the injection site after administration. (See section *Patient information: Instruction for use*)

- Intravenous (bolus) injection technique for the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction only:

Enoxaparin sodium should be administered through an intravenous line. It should not be mixed or co-administered with other medications. To avoid the possible mixture of enoxaparin sodium with other drugs, the intravenous access chosen should be flushed with a sufficient amount of saline or dextrose solution prior to and following the intravenous bolus administration of enoxaparin sodium to clear the port of drug. Enoxaparin sodium may be safely administered with normal saline solution (0.9 %) or 5% dextrose in water.

- Initial 3,000 anti-Xa IU bolus

For the initial 3,000 anti-Xa IU bolus, using an enoxaparin sodium graduated prefilled syringe, expel the excessive volume to retain only 3,000 anti-Xa IU (0.3 ml) in the syringe. The 3,000 anti-Xa IU dose can be directly injected into the intravenous line.

- Additional bolus for patients treated by coronary angioplasty when last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation

For patients undergoing subsequent coronary angioplasty, an additional IV bolus of 30 anti-Xa IU/kg is to be administered if last SC administration was given more than 8 hours before balloon inflation (see *Posology and method of administration: Treatment of acute STEMI*)

In order to assure the accuracy of the small volume to be injected, it is recommended to dilute the drug to 300 anti-Xa IU/ml).

To obtain a 300 anti-Xa IU/ml solution, using a 6,000 anti-Xa IU enoxaparin sodium prefilled syringe, it is recommended to use a 50 ml infusion bag (i.e. using either normal saline solution (0.9%) or 5% dextrose in water) as follows:

Withdraw 30 ml from the infusion bag with a syringe and discard the liquid. Inject the complete contents of the 6,000 anti-Xa IU enoxaparin sodium prefilled syringe into the 20 ml remaining in the bag. Gently mix the contents of the bag. Withdraw the required volume of diluted solution with a syringe for administration into the intravenous line.

After dilution is completed, the volume to be injected can be calculated using the following formula [Volume of diluted solution (ml) = Patient weight (kg) x 0.1] or using the table below. It is recommended to prepare the dilution immediately before use.

Volumes to be injected through intravenous line after dilution is completed

Weight	Required dose (30 IU/kg)	Volume to inject when diluted to final concentration of 300 IU/ml
Kg	IU	ml
45	1,350	4.5
50	1,500	5
55	1,650	5.5
60	1,800	6
65	1,950	6.5
70	2,100	7
75	2,250	7.5
80	2,400	8
85	2,550	8.5
90	2,700	9
95	2,850	9.5
100	3,000	10

General recommendation

Regular monitoring of the platelet count is essential throughout the treatment due to the risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) (see Section *Special warnings and special precautions for use*).

General

• Prophylactic treatment of venous thromboembolic disease in surgery

Duration and dose of Clexane therapy are based upon patient risk. The thromboembolic risk for individual patient can be estimated using validated risk stratification models.

- In patients with a moderate risk of thrombo-embolism, the recommended dose of enoxaparin sodium is 20 mg or 40 mg once daily by subcutaneous injection. In general surgery, the first injection should be given 2 hours before the surgical procedure.

Enoxaparin sodium treatment is usually prescribed for an average period of 7 to 10 days. A longer treatment duration may be appropriate in some patients and enoxaparin sodium should be continued for as long as there is a risk of venous thromboembolism and until the patient is ambulatory.

- In patients with a high risk of thrombo-embolism the recommended dose of enoxaparin sodium given by subcutaneous injection, is 40 mg once daily, initiated 12 hours prior to surgery or 30 mg twice daily, initiated 12 to 24 hours after surgery.
- For patients who undergo major orthopedic surgery with a high venous thromboembolism risk, a thromboprophylaxis up to 5 weeks is recommended.
- For patients who undergo cancer surgery with a high venous thromboembolism risk, a thromboprophylaxis up to 4 weeks is recommended.

For special recommendations concerning dosing intervals for Spinal/Epidural Anesthesia and Percutaneous coronary revascularization procedures: See *Warnings*.

• Prophylactic treatment of deep vein thrombosis in acute medical conditions:

Dosage:

The dosage is 40 mg or 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml injected subcutaneously once daily.

Duration of treatment:

Therapeutic benefit has been established for a treatment duration of between 6 to 14 days.

To date, no efficacy and safety data are available concerning prophylaxis for more than 14 days. If the risk of venous thromboembolism persists, prolonged prophylactic treatment, particularly with oral anticoagulants, must be considered.

• Prevention of clotting in extracorporeal circulation/hemodialysis:

Injection by the intravascular route (in the arterial line of the dialysis circuit).

In patients undergoing repeated hemodialysis sessions, prevention of clotting in the extrarenal purification system is obtained by injecting an initial dose of 100 anti-Xa IU/kg in the arterial line of the dialysis circuit at the beginning of the session.

This dose, administered as a single intravascular bolus injection, is only suitable for hemodialysis sessions of 4 hours or less. It can be adjusted subsequently as a result of high inter- and intra-individual variability. However, if fibrin rings are found, for example after a longer than normal session, a further dose of 0.5 to 1 mg/kg may be given.

The maximum recommended dose is 100 anti-Xa IU/kg.

In hemodialysis patients at high risk of hemorrhage (particularly pre- and post-operative dialysis) or with active hemorrhage, dialysis sessions may be carried out using a dose of 50 anti-Xa IU/kg (double vascular access) or 75 anti-Xa IU/kg (single vascular access).

• Curative treatment of deep vein thrombosis (DVT), with or without pulmonary embolism, without signs of clinical severity

Any suspected deep vein thrombosis should be quickly confirmed by the appropriate examinations.

Administration schedule and Dose:

Clexane can be administered subcutaneously either as a single daily injection of 150 anti Xa IU/Kg or as twice daily injections of 100 anti-Xa IU/kg.

In patient with complicated thromboembolic disorders, a dose of 100 anti-Xa twice daily is recommended.

LMWH dosage has not been evaluated in terms of bodyweight in patients weighing more than 100 kg or less than 40 kg. The efficacy of LMWH treatment may be slightly lower in patients weighing more than 100 kg, and the risk of hemorrhage may be higher in patients weighing less than 40 kg. Specific clinical monitoring must be carried out in these patients.

DVT treatment duration:

Treatment with low-molecular-weight heparin should be quickly replaced by oral anticoagulant therapy, unless contraindicated. Treatment duration with LMWH should not exceed 10 days, including the time needed to reach the required oral anticoagulant effect, except when this is difficult to achieve (see Section *Special warnings and special precautions for use, platelet monitoring*). Oral anticoagulant treatment should therefore be initiated as soon as possible.

In the extended treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and prevention of its recurrence in patients with active cancer, physicians should carefully assess the individual thromboembolic and bleeding risks of the patient.

The recommended dose is 1 mg/kg administered twice daily by SC injections for 5 to 10 days, followed by a 1.5 mg/kg once daily SC injection up to 6 months. The benefit of continued anticoagulant therapy should be reassessed after 6 months of treatment

- **Curative treatment of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction**

A dose of 100 anti-Xa IU/kg of enoxaparin is administered by subcutaneous injection twice daily at 12-hour intervals, in combination with aspirin (recommended doses: 75 to 325 mg orally, following a minimum loading dose of 160 mg).

The recommended duration of treatment is about 2 to 8 days, until the patient is clinically stable.

- **Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction in combination with a thrombolytic agent in patients eligible or not for subsequent coronary angioplasty**

An initial IV bolus injection of 3,000 anti-Xa IU followed by an SC injection of 100 anti-Xa IU/kg within 15 minutes, then every 12 hours (a maximum of 10,000 anti-Xa IU for each of the first two SC doses followed by 1 mg/kg SC dosing for the remaining doses).

The first dose of enoxaparin should be administered at any time between 15 minutes before and 30 minutes after the start of thrombolytic treatment (whether fibrin-specific or not).

The recommended duration of treatment is 8 days, or until the patient is discharged from hospital if the hospitalization period is less than 8 days.

Concomitant treatment: administration of aspirin must be instituted as soon as possible after symptoms appear, and maintained at a dosage of between 75 mg and 325 mg daily for at least 30 days, unless otherwise indicated.

Patients treated by coronary angioplasty:

- if the last SC injection of enoxaparin was performed less than 8 hours before balloon inflation, no additional administration is necessary.

- if the last SC injection was performed more than 8 hours before balloon inflation, an IV bolus of 30 anti-Xa IU/kg of enoxaparin must be administered. In order to improve the accuracy of the volumes to be injected, it is recommended to dilute the drug to 300 IU/ml (see *sub-section Intravenous (bolus) injection technique for the treatment of acute STEMI only*).

In patients aged 75 and over, treated for acute ST-segment elevation myocardial infarction, the initial

IV bolus injection should not be administered. An SC dose of 75 anti-Xa IU/kg every 12 hours should be administered (maximum of 7,500 anti-Xa IU for each of the first two injections only, followed by 0.75 mg/kg SC dosing for remaining doses).

4.3 Contraindications

Whatever the dose (curative or prophylactic), this medicinal product must not be used in the following situations:

- Hypersensitivity to enoxaparin sodium, heparin or its derivatives, including the other LMWHs,
- Bleeding or tendency to bleed related to impaired hemostasis (a possible exception to this contraindication may be disseminated intravascular coagulation, when not related to heparin treatment (see Section *Precautions for use*),
- Organic lesion likely to bleed,
- Clinically significant active major bleeding and conditions with a high risk of uncontrolled hemorrhage, including recent hemorrhagic stroke.
- History of immune mediated heparin-induced thrombocytopenia (HIT) within the past 100 days or in the presence of circulating antibodies (see section *Special warning and precautions for use*)

This medicinal product must not be used at curative doses in the following situations:

- Intracerebral hemorrhage,
- Spinal or epidural anesthesia must never be performed in patients under curative LMWH treatment.

4.4 Special warning and precautions for use

This medicinal product is generally not advisable at curative doses in the following cases:

- Acute extensive ischemic stroke, with or without impaired consciousness.
If the stroke is caused by embolism, enoxaparin must not be administered for 72 hours following the event.
The efficacy of curative doses of LMWH has however not yet been established, regardless of the cause, extent or clinical severity of cerebral infarction.
- Acute infectious endocarditis (except for some emboligenic cardiac conditions)
- Mild to moderate kidney failure (creatinine clearance between 30 and 60 ml/min).

In addition, in subjects of any age, curative doses of this medicinal product are generally not advisable when combined with the following (see *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*):

1. Acetylsalicylic acid at analgesic, antipyretic and anti-inflammatory doses,
2. NSAIDs (systemic use),
3. Dextran 40 (parenteral use).

This medicinal product is generally not advisable at prophylactic doses in the following cases:

- In patients with severe renal failure (creatinine clearance of approximately 30 ml/min as per the Cockcroft formula, see *Special warnings and special precautions for use*
- During the first 24 hours following intracerebral hemorrhage

In addition, in subjects over 65 years of age, prophylactic doses of this medicinal product are generally not advisable when combined with the following (see *Interactions with other medicinal products and other forms of interaction*):

1. Acetylsalicylic acid at analgesic, antipyretic and anti-inflammatory doses,
2. NSAIDs (systemic use),
3. Dextran 40 (parenteral use).

Warnings

- General

Low Molecular Weight Heparins should not be used interchangeably since they differ in their manufacturing process, molecular weights, specific anti-Xa activities, units and dosage.

Although the concentrations of the various low-molecular-weight heparins are all expressed in anti-Xa international units (IU), their efficacy is not only related to their anti-Xa activity. It would be dangerous to replace one LMWH dosage regimen by another as each regimen has been validated by specific clinical studies. Particular care is therefore required and the specific instructions for use of each drug must be followed.

- Spinal/epidural anesthesia in patients given preventive treatment with LMWH

There have been rare reports of spinal hematomas following administration of LMWH during spinal/epidural anesthesia, resulting in long-term or permanent paralysis.

The risk of intra-spinal hematoma appears to be higher in epidural anesthesia with a catheter than in spinal anesthesia.

The risk also appears to be increased by traumatic or repeated neuraxial puncture or in patients with a history of spinal surgery or spinal deformity.

The occurrence of these rare events may be increased by prolonged post-operative use of epidural catheters.

To reduce the potential risk of bleeding associated with the concurrent use of enoxaparin sodium and epidural or spinal anesthesia/analgesia, the pharmacokinetic profile of the drug should be considered (see Section *Pharmacokinetics*). Placement and removal of the catheter is best performed when the anticoagulant effect of enoxaparin is low; however, the exact timing to reach a sufficiently low anticoagulant effect in each patient is not known.

If pre-operative LMWH treatment is required (long term bedridden patients, trauma) and if the benefit of local/regional spinal anesthesia has been carefully weighed, patients who received a pre-operative injection of LMWH can be anesthetized provided that an interval of at least 12 hours is respected between the heparin injection and the spinal anesthesia. Close neurological monitoring is recommended due to the risk of intraspinal hematoma.

In almost all patients, prophylactic treatment with LMWH can be initiated within 6 to 8 hours after the anesthesia or removal of the catheter, under neurological monitoring.

Placement or removal of a catheter should be delayed for at least 12 hours after administration of lower doses (20 mg once daily, 30 mg once or twice daily or 40 mg once daily) of enoxaparin, and at least 24 hours after the administration of higher doses (0.75 mg/kg twice daily, 1 mg/kg twice daily, or 1.5 mg/kg once daily) of enoxaparin. Anti-Xa levels are still detectable at these time points, and these delays are not a guarantee that neuraxial hematoma will be avoided. Patients receiving the 0.75 mg/kg twice-daily dose or the 1 mg/kg twice-daily dose should not receive the second enoxaparin dose in the twice-daily regimen to allow a longer delay before catheter placement or removal. Likewise, although a specific recommendation for timing of a subsequent enoxaparin dose after catheter removal cannot be made, consider delaying this next dose for at least four hours, based on a benefit-risk assessment considering both the risk for thrombosis and the risk for bleeding in the context of the procedure and patient risk factors. For patients with creatinine clearance < 30 ml/minute, additional considerations are necessary because elimination of enoxaparin is more prolonged; consider doubling the timing of removal of a catheter, at least 24 hours for the lower prescribed dose of enoxaparin (30 mg once daily) and at least 48 hours for the higher dose (1 mg/kg/day).

Extra caution should be exercised during co-administration with other drugs which affect hemostasis (specifically non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin).

Should the physician decide to administer anticoagulation in the context of epidural/spinal anesthesia or lumbar puncture, frequent monitoring must be exercised to detect any signs and symptoms of neurological impairment such as midline back pain, sensory and motor deficits (numbness or weakness in lower limbs), bowel and/or bladder dysfunction. Patients should be instructed to inform their physician immediately if they experience any of the above signs or symptoms. If signs or symptoms of spinal hematoma are suspected, urgent diagnosis and treatment including spinal cord decompression should be initiated.

- Risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT):

Use of enoxaparin sodium in patients with a history of immune mediated HIT within the past 100 days or in the presence of circulating antibodies is contraindicated (see section 4). Circulating antibodies may persist several years.

Enoxaparin sodium is to be used with extreme caution in patients with a history (more than 100 days) of heparin-induced thrombocytopenia without circulating antibodies. The decision to use enoxaparin sodium in such a case must be made only after a careful benefit risk assessment and after non-heparin alternative treatments are considered.

- Solution for injection containing 6,000 anti-Xa IU, 8,000 anti-Xa IU and 10,000 anti-Xa IU
Coronary angioplasty revascularization procedure

To minimize the risk of hemorrhage during coronary angioplasty for unstable angina, non-Q-wave myocardial infarction and acute ST-segment elevation myocardial infarction, it is recommended that the advised intervals between enoxaparin injections be strictly complied with. It is important to perform hemostasis at the vascular puncture site following coronary angioplasty. If an occlusion device is used, the introducer can be removed immediately. If manual compression is performed, the introducer must be removed 6 hours after the last SC/IV injection of enoxaparin. If enoxaparin treatment is continued, the following injection must be performed at the earliest 6 to 8 hours after removal of the introducer. The puncture site must be monitored to detect any signs of bleeding or hematoma.

- Pregnant women with Mechanical prosthetic heart valves

The use of Clexane Injection for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves has not been adequately studied. During a clinical study in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves receiving 100 anti-Xa IU/kg enoxaparin twice daily to reduce the risk of thromboembolic events, two of eight women developed thrombosis which led to an obstructed valve with fatal outcome for both the woman and the fetus. In addition, other isolated post-marketing cases of thrombosis have been reported in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves who received thromboembolic prophylaxis with enoxaparin. Therefore, the risk of thromboembolic events in this population might be higher (see Section *Special warnings and special precautions for use: Mechanical prosthetic heart valves*).

- Use in children:

As no relevant data are available, use of LMWH is not recommended in children.

- Prophylactic treatment in acute medical conditions

In patients with an acute infection or acute rheumatic disorder, prophylactic treatment is only justified if the disorder is associated with at least one of the following venous thromboembolic risk factors:

- age > 75 years,
- cancer,
- history of venous thromboembolism,
- obesity,
- hormone therapy,
- heart failure,
- chronic respiratory failure.

In medical prophylaxis, there is very limited clinical experience in elderly patients over 80 years of age whose bodyweight is below 40 kg.

Precautions for use

- Do not administer by the intramuscular route.

- hemorrhage:

The recommended dosage regimens must be respected (dosage and duration of treatment). Failure to comply with these recommendations can lead to hemorrhage, particularly in high-risk patients (the elderly, patients with renal failure, etc.).

As with other anticoagulants, bleeding may occur at any site (see Section *Undesirable effects*).

If bleeding occurs, the origin of the hemorrhage should be investigated and appropriate treatment instituted.

Serious hemorrhagic events have been reported in the following situations:

- elderly subjects, particularly due to age-related renal impairment,
- patients with renal failure,
- bodyweight below 40 kg,
- treatment lasting longer than the recommended mean duration of ten days,
- non-compliance with treatment recommendations (particularly treatment duration and dose adjustment based on bodyweight in curative treatment),
- co-administration with drugs increasing the risk of hemorrhage (see Section *Interactions with other medicinal products and other forms of interaction*).

Enoxaparin sodium, as with any other anticoagulant therapy, should be used with caution in conditions with increased potential for bleeding.

In any event, special monitoring is essential in the elderly and/or patients with renal failure, as well as during treatment prolonged beyond ten days.

Elderly patients (especially patients eighty years of age and older) may be at an increased risk for bleeding complications with the therapeutic dosage ranges. Careful clinical monitoring is advised. Assay of anti-Xa activity may in certain cases be useful in detecting drug accumulation (see *Special warnings and special precautions for use, Laboratory tests*).

- Mechanical prosthetic heart valves

The use of Clexane injection in the prevention of thromboembolic events in patients with mechanical prosthetic heart valves has not been specifically investigated. However, some isolated cases of thrombosis have been reported in patients with this device who received enoxaparin as prophylactic treatment of thromboembolic events. Confounding factors, including underlying disease and insufficient clinical data, limit the evaluation of these cases. Some of these cases were pregnant women in whom thrombosis led to maternal and fetal death. Pregnant women with prosthetic heart valves may be at higher risk for thrombo-embolism (see Section *Warnings: Pregnant women with mechanical prosthetic heart valves*).

- Renal function

In patients with renal impairment, there is an increase in exposure of enoxaparin sodium which increases the risk of bleeding. Since exposure of enoxaparin sodium is significantly increased in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), a dosage adjustment is recommended for therapeutic and prophylactic dosage ranges. Although no dose adjustment is recommended in patients with moderate (creatinine clearance 30-50 ml/min) and mild (creatinine clearance 50-80 ml/min) renal impairment, careful clinical monitoring is advised.

Before low-molecular-weight heparin treatment is initiated, it is essential to evaluate renal function, particularly in subjects 75 years or older, by determining creatinine clearance (Cl_{cr}), using the Cockcroft formula and based on a recent bodyweight measurement:

In male patients: $Cl_{cr} = (140 - \text{age}) \times \text{weight} / (0.814 \times \text{serum creatinine})$ where age is expressed in years, weight in kg and serum creatinine in $\mu\text{mol/l}$.

This formula must be adjusted for female patients by multiplying the result by 0.85.

When serum creatinine is expressed in mg/ml, the value should be multiplied by a factor of 8.8.

The following dosage adjustments are recommended for therapeutic dosage ranges:

Standard Dosing	Severe renal impairment
1 mg/kg SC twice daily	1 mg/kg SC once daily
1.5 mg/kg SC once daily	1 mg/kg SC once daily
Extended treatment of DVT and PE in patients with active cancer	
1 mg/kg SC twice daily for 5 to 10 days	1 mg/kg SC once daily up to 6 months*
1.5 mg/kg SC once daily for up to 6 months*	
For treatment of acute STEMI in patients < 75 years of age	
30mg-single IV bolus plus a 1 mg/kg SC dose followed by 1 mg/kg SC twice daily	30mg-single IV bolus plus a 1 mg/kg SC dose followed by 1 mg/kg SC once daily

(Max 100mg for each of the first two SC doses)	(Max 100mg for first SC dose only)
<i>For treatment of acute STEMI in elderly patients \geq 75 years of age</i>	
0.75 mg/kg SC twice daily without initial bolus (Max 75mg for each of the first two SC doses)	1 mg/kg SC once daily without initial bolus (Max 100mg for first SC dose only)

*The benefit of continued anticoagulant therapy should be reassessed after 6 months of treatment.

The following dosage adjustments are recommended for prophylactic dosage ranges:

Standard Dosing	Severe renal impairment
40 mg SC once daily	20 mg SC once daily
20 mg SC once daily	20 mg SC once daily

- Hepatic impairment

In the absence of clinical studies, caution should be used in hepatically impaired patients.

- Low weight

An increase in exposure of enoxaparin sodium with prophylactic dosages (non-weight adjusted) has been observed in low-weight women (< 45 kg) and low-weight men (< 57 kg), which may lead to a higher risk of bleeding. Therefore, careful clinical monitoring is advised in these patients.

- Obese Patients

Obese patients are at higher risk for thromboembolism. The safety and efficacy of prophylactic doses in obese patients (BMI > 30 kg/m²) has not been fully determined and there is no consensus for dose adjustment. These patients should be observed carefully for signs and symptoms of thromboembolism.

- Laboratory tests

Platelet monitoring

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)

There is a risk of serious, occasionally thrombogenic, heparin-induced thrombocytopenia (reported with unfractionated heparin and less often with LMWH) of immunologic origin, called type II HIT (see Section *Undesirable effects*).

As a result of this risk, platelet counts must be performed regardless of the therapeutic indication and the dose administered.

Platelet counts must be performed before administration or at the latest within 24 hours of initiating treatment, then twice a week during the usual treatment duration.

Should long-term treatment prove necessary in certain specific cases (i.e. hip surgery, second and third trimesters of high-risk pregnancy (see *Pregnancy and Lactation*), the schedule for platelet counts is twice a week during the first month of treatment (highest risk period) and then once a week until treatment discontinuation.

HIT should be suspected when the platelet count is below 100,000/mm³ and/or when there is a drop of 30% to 50% between two successive platelet counts. HIT mainly develops 5 to 21 days after heparin treatment is instituted (with a peak incidence after about 10 days).

This complication can however occur much earlier in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia, and isolated cases have been reported after 21 days. This type of patient history must therefore be systematically investigated by means of an in-depth interview before starting treatment. Furthermore, the risk of recurrence when reinstating heparin may remain for several years or even indefinitely (see Section *Contraindications*).

In all cases, the occurrence of HIT constitutes an emergency situation and requires a specialist opinion.

Any significant drop in the platelet count (30% to 50% *versus* baseline) is a warning sign even before values reach a critical level. Should a decrease in platelets be observed, the following must be performed in all cases:

- 1) an immediate platelet count for verification,
- 2) discontinuation of heparin treatment, if the drop is confirmed or even increased based on these results and when no other obvious cause is identified.

A sample must be taken using a citrate tube in order to perform *in vitro* platelet aggregation and immunological tests. However, under these conditions, the immediate measures to be taken are not based on *in vitro* platelet aggregation or immunological test results as only a few specialized laboratories perform these tests routinely and the results are available at best after several hours. These tests are however necessary to assist in diagnosis of the complication as the risk of thrombosis is very high if heparin treatment is continued.

- 3) prevention or treatment of HIT-related thrombotic complications.

If continued anticoagulant therapy appears to be essential, heparin must be replaced by an antithrombotic agent of a different group such as sodium danaparoid or hirudin, prescribed at curative or preventive doses on a case-by-case basis.

Replacement by oral anticoagulants can only take place after the platelet count has reverted to normal due to the risk of exacerbation of thrombosis by oral anticoagulants.

Extended treatment of DVT and PE in patients with active cancer

In patients with cancer with a platelet count below 80 g/L (corresponding to 80,000 platelets/mm³), anticoagulation treatment should only be considered on a case-by-case basis and careful monitoring is recommended.

Replacement of heparin by oral anticoagulants

Clinical monitoring and laboratory tests (prothrombin time expressed as the INR) must be intensified to monitor the effect of oral anticoagulants.

As there is an interval before the oral anticoagulant reaches its maximum effect, heparin therapy should be continued at a constant dose for as long as necessary in order to maintain INR within the desired therapeutic range, for the indication in two successive tests.

Monitoring of anti-factor Xa activity:

As most of the clinical studies which demonstrated the efficacy of LMWH were conducted using a dose based on bodyweight without specific laboratory monitoring, the usefulness of laboratory tests for assessing the efficacy of LMWH treatment has not been established. However, laboratory tests, i.e. monitoring of anti-Xa activity may be useful in managing the risk of bleeding in certain clinical conditions often associated with a risk of overdose.

These situations mainly involve the curative indications of LMWH, due to the doses administered, in patients with:

- mild to moderate renal failure (creatinine clearance of approximately 30 ml/min to 60 ml/min calculated using the Cockcroft formula). As LMWH is primarily eliminated by the renal route, unlike standard unfractionated heparin, any renal failure can result in relative overdose. Severe renal failure is a contraindication to the use of LMWH at curative doses (see Section *Contraindications*);
- extreme high or low bodyweight (thinness or even cachexia, obesity);
- unexplained bleeding.

In contrast, laboratory monitoring is not recommended at prophylactic doses if the LMWH treatment complies with the therapeutic recommendations (particularly treatment duration), nor during hemodialysis.

To detect possible heparin accumulation following repeated administration, it is recommended, if necessary, to collect a blood sample at peak activity (based on available data), i.e. approximately 4 hours after the third injection when the drug is given as 2 subcutaneous injections per day.

Repeating anti-Xa activity assays to determine blood heparin levels, for example every 2 to 3 days, should be decided on a case-by-case basis, depending on the results of the preceding assay, and a possible LMWH dose adjustment should be considered.

The anti-Xa activity observed varies for each LMWH and each dosage regimen. For information, based on available data, the mean value (\pm standard deviation) observed 4 hours after the 7th injection of enoxaparin given at a dose of 100 anti-Xa IU/kg/injection b.i.d. was 1.20 ± 0.17 anti-Xa IU/ml. This mean value was observed during clinical trials for anti-Xa activity assays carried out by a chromogenic method (amidolytic).

Activated partial thromboplastin time (aPTT)

Some LMWHs moderately increase aPTT. As no clinical relevance has been established, monitoring of treatment using this test is of no use.

• Situations involving particular risk:

Monitoring of treatment should be intensified in the following cases:

- . hepatic insufficiency,
- . history of gastro-intestinal ulcers or any other organic lesion likely to bleed,
- . chorioretinal vascular disease,
- . post-operatively, following cerebral or spinal cord surgery,
- . lumbar puncture: this should only be considered taking into account the risk of intra-spinal bleeding and should be postponed whenever possible,
- . concomitant use of medicinal products affecting hemostasis (see Section *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*).

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Certain drugs or therapeutic classes may promote the occurrence of hyperkalemia: potassium salts, potassium-sparing diuretics, conversion enzyme inhibitors, angiotensin II inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, heparins (low-molecular-weight or unfractionated heparin), ciclosporin and tacrolimus, trimethoprim.

Occurrence of hyperkalemia may depend on possible related risk factors.

This risk is potentiated when the above-mentioned drugs are co-administered.

It is recommended that agents which affect hemostasis should be discontinued prior to enoxaparin sodium therapy unless strictly indicated. These agents include medications such as:

- Systemic salicylates, acetylsalicylic acid, and NSAIDs including ketorolac,
- Dextran 40, ticlopidine and clopidogrel
- Systemic glucocorticoids,
- Thrombolytics and anticoagulants,
- Other anti-platelet agents including glycoprotein IIb/IIIa antagonists.

If the combination is indicated, enoxaparin sodium should be used with careful clinical and laboratory monitoring when appropriate.

Preventive forms (Elderly patients – over 65 years of age) & curative forms Inadvisable combinations

- + Acetylsalicylic acid at analgesic, antipyretic and anti-inflammatory doses (and, by extrapolation, other salicylates):
Increased risk of bleeding (salicylate-induced platelet function inhibition and gastroduodenal mucosal damage).
Use a non-salicylate antipyretic analgesic (such as paracetamol).
- + NSAIDs (systemic use):
Increased risk of bleeding (NSAID-induced platelet function inhibition and gastroduodenal mucosal damage).
If co-administration cannot be avoided, close clinical monitoring is required.
- + Dextran 40 (parenteral use):
Increased risk of bleeding (inhibition of platelet function by dextran 40).

Combinations requiring precautions for use

- + Oral anticoagulants
Potentiation of the anticoagulant effect.
When heparin is replaced by an oral anticoagulant, clinical monitoring must be intensified.

Combinations to take into consideration

- + Platelet aggregation inhibitors (other than acetylsalicylic acid at analgesic, anti-pyretic and anti-inflammatory doses; NSAIDs): abciximab, acetylsalicylic acid at antiaggregant doses in cardiological and neurological indications, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban. Increased risk of bleeding.

Preventive forms (Patients under 65 years of age)

Combinations to take into consideration

Combined use of drugs which variably affect hemostasis potentiate the risk of bleeding. Therefore, regardless of the age of the patients, co-administration of LMWH at preventive doses with the following drugs must be taken into consideration by means of continued clinical monitoring and possible laboratory tests: oral anticoagulants, platelet aggregation inhibitors (abciximab, NSAIDs, acetylsalicylic acid at any dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) and thrombolytic agents.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no evidence from animal studies that enoxaparin has teratogenic effects.

To date, substances responsible for malformation in humans have proved to be teratogenic in animals during well-conducted studies in two species.

As there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and because animal studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if the physician has established a clear need.

Prophylactic treatment during the first trimester:

There are currently not enough relevant clinical data concerning possible teratogenic or fetotoxic effects of enoxaparin when the drug is administered preventively during the first trimester.

As a precautionary measure, enoxaparin prophylaxis should not be administered during the first trimester.

If epidural anesthesia is planned, preventive heparin treatment should be interrupted whenever possible within 12 hours before anesthesia at the latest.

Prophylactic treatment during the second and third trimesters:

Administration of prophylactic doses of enoxaparin to women during the second and third trimesters in a limited number of pregnancies has apparently not resulted in any particular teratogenic or fetotoxic effects. However, additional studies are needed to evaluate the effects of exposure under these conditions.

Therefore, enoxaparin prophylaxis during the second and third trimesters should only be administered if necessary.

If epidural anesthesia is planned, preventive heparin treatment should be interrupted whenever possible within 12 hours before anesthesia at the latest.

Curative treatment

Current clinical data are insufficiently relevant to determine a possible malformative or fetotoxic effect of enoxaparin administered at curative doses throughout pregnancy.

The use of curative doses of enoxaparin is therefore not recommended throughout pregnancy as a precaution.

Spinal or epidural anesthesia must never be performed during curative treatment with LMWH.

Lactation

Since gastro-intestinal absorption by neonates is unlikely in principle, treatment with enoxaparin is not contraindicated in breast-feeding women. As a precaution, lactating mothers receiving enoxaparin sodium should be advised to avoid breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machine

Enoxaparin sodium has no effect on the ability to drive and operate machines.

4.8 Undesirable effects

Enoxaparin has been evaluated in more than 15,000 patients who received enoxaparin in clinical trials. These included 1,776 for prophylaxis of deep vein thrombosis following orthopaedic or abdominal surgery in patients at risk for thromboembolic complications, 1,169 for prophylaxis of deep vein thrombosis in acutely ill medical patients with severely restricted mobility, 559 for treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism, 1,578 for treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction and 10,176 for treatment of acute ST-elevation myocardial infarction. Enoxaparin sodium regimen administered during these clinical trials varies depending on indications. The enoxaparin sodium dose was 40 mg SC once daily for prophylaxis of deep vein thrombosis following surgery or in acutely ill medical patients with severely restricted mobility. In treatment of deep vein thrombosis (DVT) with or without pulmonary embolism (PE), patients receiving enoxaparin were treated with either a 1 mg/kg SC dose every 12 hours or a 1.5 mg/kg SC dose once a day. In the clinical studies for treatment of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, doses were 1 mg/kg SC every 12 hours and in the clinical study for treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction enoxaparin sodium regimen were a 30 mg IV bolus followed by 1 mg/kg SC every 12 hours.

The safety profile of enoxaparin for extended treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in patients with active cancer is similar to its safety profile for the treatment of DVT with or without PE.

The adverse reactions observed in these clinical studies and reported in post-marketing experience are detailed below.

Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); and very rare ($< 1/10,000$). Or not known (cannot be estimated from available data). Post-marketing adverse reactions are designated with a frequency "not known".

Hemorrhages

In clinical studies, haemorrhages were the most commonly reported reaction. These included major hemorrhages, reported at most in 4.2% of the patients (surgical patients). Some of these cases have been fatal.

As with other anticoagulants, hemorrhage may occur in the presence of associated risk factors such as: organic lesions liable to bleed, invasive procedures or the concomitant use of medications affecting hemostasis (see Section *Special warning and precautions for use* and *Interactions with other medicinal products and other forms of interaction*).

MedDR A system organ class	Prophylaxis in surgical patients	Prophylaxis in medical patients	Treatment in patients with DVT with or without PE	Extended treatment of DVT and PE in patients with active cancer	Treatment in patients with unstable angina and non-Q-wave M	Treatment in patients with acute STEMI
-----------------------------------	---	--	--	--	--	---

Vascular disorders	<i>Very common:</i> Hemorrhage ^a <i>Rare:</i> Retroperitoneal hemorrhage	<i>Common:</i> Hemorrhage ^a	<i>Very common:</i> Hemorrhage ^a <i>Uncommon:</i> Intracranial hemorrhage, Retroperitoneal hemorrhage	<i>Common^b</i> Hemorrhage ^e	<i>Common:</i> Hemorrhage ^a <i>Rare:</i> Retroperitoneal hemorrhage	<i>Common:</i> Hemorrhage ^a <i>Uncommon:</i> Intracranial hemorrhage, Retroperitoneal hemorrhage
--------------------	--	--	---	---	---	--

^asuch as hematoma, ecchymosis other than at injection site, wound hematoma, hematuria, epistaxis and gastro-intestinal hemorrhage.

^b: Frequency based on a retrospective study on a registry including 3526 patients.

Thrombocytopenia and thrombocytosis (see Section 4.4 Platelet monitoring)

MedDRA system organ class	Prophylaxis in surgical patients	Prophylaxis in medical patients	Treatment in patients with DVT with or without PE	Extended treatment of DVT and PE in patients with active cancer	Treatment in patients with unstable angina and non-Q-wave MI	Treatment in patients with acute STEMI
Blood and lymphatic system disorders	<i>Very common:</i> Thrombocytosis ^c <i>Common:</i> Thrombocytopenia	<i>Uncommon:</i> Thrombocytopenia	<i>Very common:</i> Thrombocytosis ^c <i>Common:</i> Thrombocytopenia	<i>Unknown:</i> Thrombocytopenia	<i>Uncommon:</i> Thrombocytopenia	<i>Common:</i> Thrombocytosis ^c Thrombocytopenia <i>Very rare:</i> Immuno-allergic thrombocytopenia

^c Platelet increased > 400 G/L

Other clinically relevant adverse reactions

These reactions are presented below, whatever the indications, by system organ class, frequency grouping and decreasing order of seriousness.

MedDRA system organ class	All indications
Immune system disorders	<i>Common:</i> Allergic reaction <i>Rare:</i> Anaphylactic / anaphylactoid reaction (see also <i>Post marketing experience</i>)
Hepatobiliary disorders	<i>Very common:</i> Hepatic enzymes increase (mainly transaminases ^{**})
Skin and subcutaneous tissue disorders	<i>Common:</i> Urticaria, pruritus, erythema, <i>Uncommon:</i> Bullous dermatitis
General disorders and administration site conditions	<i>Common:</i> Injection site hematoma, injection site pain, other injection site reaction* <i>Uncommon:</i> Local irritation; skin necrosis at injection site
Investigations	<i>Rare:</i> Hyperkalaemia

*such as injection site oedema, haemorrhage, hypersensitivity, inflammation, mass, pain, or reaction

**transaminases levels > 3 times the upper limit of normality

Post marketing experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Clexane. The adverse reactions are derived from spontaneous reports and therefore, the frequency is “not known” (cannot be estimated from the available data).

- Immune System Disorders
 - Anaphylactic/anaphylactoid reaction including shock
- Nervous System Disorders
 - Headache
- Vascular Disorders
 - Cases of spinal hematoma (or neuraxial hematoma) have been reported with the concurrent use of enoxaparin sodium as well as spinal/epidural anesthesia or spinal puncture. These reactions have resulted in varying degrees of neurologic injuries including long-term or permanent paralysis (see Section *Special warning and precautions for use – Spinal/epidural anesthesia*).
- Blood and Lymphatic System Disorders
 - Hemorrhagic anemia
 - Cases of immune-allergic thrombocytopenia with thrombosis; in some of them thrombosis was complicated by organ infarction or limb ischaemia (see Section *Special warning and precautions for use – Monitoring of platelet counts*).
 - Eosinophilia
- Skin and subcutaneous disorders
 - Cutaneous vasculitis, skin necrosis usually occurring at the injection site (these phenomena have been usually preceded by purpura or erythematous plaques, infiltrated and painful). Treatment with enoxaparin sodium must be discontinued.
 - Injection site nodules (inflammatory nodules, which were not cystic enclosure of enoxaparin). They resolve after a few days and should not cause treatment discontinuation.
 - Alopecia
- Hepatobiliary disorders
 - Hepatocellular liver injury
 - Cholestatic liver injury
- Musculoskeletal and connective tissue disorders
 - Osteoporosis following long-term therapy (greater than 3 months)

4.9 Overdose

Signs and Symptoms

Accidental overdosage with enoxaparin sodium after intravenous, extracorporeal or subcutaneous administration may lead to hemorrhagic complications. Following oral administration of even large doses, it is unlikely that enoxaparin sodium will be absorbed.

Management

Antidote and treatment

In case of hemorrhage, certain patients can be treated with protamine sulfate, taking the following factors into account:

- its efficacy is far lower than that reported in overdoses with unfractionated heparin,
- due to its undesirable effects (particularly anaphylactic shock), the benefit/risk ratio of protamine sulfate should be carefully weighed beforehand.

Neutralization is performed by slow intravenous injection of protamine (sulfate or hydrochloride).

The protamine dose required depends on:

- the heparin dose injected (100 anti-heparin units of protamine neutralizes the activity of 100 anti-Xa IU of low-molecular-weight heparin), if enoxaparin sodium was administered within the last 8 hours.
- the time since the heparin injection:

- an infusion of 50 anti-heparin units of protamine per 100 anti-Xa IU of enoxaparin sodium may be administered if enoxaparin sodium was given more than 8 hours previously, or if a second dose of protamine seems necessary.
- if the injection of enoxaparin sodium was given more than 12 hours previously, it is not necessary to administer protamine.

These recommendations concern patients with normal renal function receiving repeated doses.

Nevertheless, the anti-Xa activity cannot be completely neutralized. (maximum about 60%)
Furthermore, the neutralization may be transient due to the absorption pharmacokinetics of low-molecular-weight heparin, which may require dividing the total calculated dose of protamine into several injections (2 to 4) given over 24 hours.

In principle, no serious consequences are likely after ingestion of low-molecular weight heparin, even in massive quantities (no cases reported), due to the very low gastric and intestinal absorption of the drug.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

ATC code: B01 AB05: Antithrombotic agents; Heparin group

Enoxaparin is a low-molecular-weight heparin in which the antithrombotic and anticoagulant activities of standard heparin have been dissociated. It is characterized by higher anti-Xa activity than anti-IIa or antithrombin activity. For enoxaparin, the ratio between these two activities is 3.6. These anticoagulant activities are mediated through anti-thrombin III (ATIII) resulting in anti-thrombotic activities in humans.

Beyond its anti-Xa/IIa activity, further anti-thrombotic and anti-inflammatory properties of enoxaparin have been identified in healthy subjects and patients as well as in non-clinical models. These include ATIII-dependent inhibition of other coagulation factors like factor VIIa, induction of endogenous Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) release as well as a reduced release of von Willebrand factor (vWF) from the vascular endothelium into the blood circulation. These factors are known to contribute to the overall anti-thrombotic effect of enoxaparin.

At prophylactic doses, it does not significantly affect the aPTT.

At curative doses, aPTT can be prolonged by 1.5 to 2.2 times the control time at peak activity. This prolongation reflects the residual antithrombin activity.

Prophylactic treatment of venous thromboembolism in patients who are bedridden due to an acute medical disorder:

A randomized, double-blind, placebo-controlled study (Medenox) was carried out to compare the safety and efficacy of enoxaparin 2,000 anti-Xa IU/0.2 ml (20 mg/0.2 ml) and enoxaparin 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) in preventing venous thromboembolism. The study medication or placebo were administered once daily for 6 to 14 days to 1,102 patients who were bedridden due to an acute medical disorder occurring within the previous three days and who were at moderate risk of venous thromboembolism. The patients were over 40 years of age and had heart failure (NYHA class III or IV), acute respiratory failure revealing or complicating chronic respiratory insufficiency, an acute infectious or rheumatic disease associated with at least one thromboembolic risk factor (age > 75 years, cancer, history of venous thromboembolism, obesity, varicose veins, hormone therapy, chronic heart or respiratory failure).

Medical patients at high risk of venous thromboembolism complications (acute phase of myocardial infarction, heart disease such as arrhythmia or valvular disease requiring anticoagulant therapy, intubated patients or patients who had experienced a stroke within the last three months) were not included in the study.

The primary efficacy criterion was the incidence of venous thromboembolic events on treatment day 10 (± 4) defined as:

- deep vein thrombosis (DVT) documented systematically by venography (83.4% of evaluable patients) or by Doppler ultrasound (16.6% of evaluable patients) in patients with symptomatic DVT,
- Non-fatal symptomatic pulmonary embolism confirmed by pulmonary angiography or spiral CT,
- or fatal pulmonary embolism.

A significant decrease in the incidence of venous thromboembolic events was observed in the 866 evaluable patients on day 10 (± 4), 16/291 (5.5%) in the Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) group *versus* 43/288 (14.9%) in the placebo group ($p=0.0002$). This was mainly due to the significant decrease in the incidence of total DVT (proximal and distal), i.e. 16/291 (5.5%) in the Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) group *versus* 41/288 (14.2%) in the placebo group ($p=0.0004$). Most DVTs were asymptomatic (only 6 were symptomatic). The observed benefit was maintained after 3 months.

Fifty-nine percent (59%) of patients in the Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) group regained autonomous mobility (> 10 meters) during the treatment period.

Regarding safety, the incidence of hematomas or ecchymoses larger than 5 cm at the injection site was significantly higher in the Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml/day (40 mg/day) group than in the placebo group.

This study showed no significant difference in efficacy between Clexane 2,000 anti-Xa IU/0.2 ml (20 mg/0.2 ml) and the placebo.

Treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), in combination with a thrombolytic agent in patients who are eligible or not for subsequent coronary angioplasty:

In a large multicenter study, 20,479 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction having received fibrinolytic treatment were randomized to receive either: enoxaparin as an IV bolus injection of 3,000 anti-Xa IU immediately followed by a dose of 100 anti-Xa IU/kg SC, then by an SC injection of 100 anti-Xa IU/kg every 12 hours, or unfractionated heparin by the IV route as a bolus injection of 60 IU/kg (maximum 4,000 IU) followed by a continuous infusion at a dose adjusted to the activated partial thromboplastin time. The SC injections of enoxaparin were administered until discharge from hospital or for a maximum period of 8 days (in 75% of cases for at least 6 days). Half the patients receiving heparin were administered the drug for less than 48 hours (in 89.5% of cases \geq 36 hours). All the patients were also treated with aspirin for at least 30 days. The enoxaparin dosage was adjusted for patients aged 75 years or more: 75 IU/kg as an SC injection every 12 hours, without an initial IV bolus injection.

During the study, 4,716 (23%) patients underwent coronary angioplasty under antithrombotic treatment using blinded study drugs. Patients did not receive an additional dose if the last SC injection of enoxaparin had been given less than 8 hours before balloon inflation, or, received an IV bolus injection of 30 anti-Xa IU/kg if the last SC injection of enoxaparin had been given more than 8 hours before balloon inflation.

Enoxaparin significantly reduced the incidence of primary end point events (composite end point consisting of myocardial infarction relapse and all-cause mortality within 30 days after inclusion: 9.9% in the enoxaparin group *versus* 12.0% in the unfractionated heparin group (relative risk reduction of 17% ($p<0.001$)). The incidence of myocardial infarction relapse was significantly lower in the enoxaparin group (3.4% *versus* 5%, $p<0.001$, relative risk reduction 31%). The incidence of deaths was lower in the enoxaparin group, with no statistically significant difference between the groups (6.9% *versus* 7.5%, $p=0.11$).

The benefit of enoxaparin in terms of the primary endpoint was consistent, irrespective of sub-group: age, sex, location of myocardial infarction, history of diabetes or myocardial infarction, type of thrombolytic administered and interval between the first clinical signs and treatment initiation.

Enoxaparin demonstrated a significant benefit *versus* unfractionated heparin in terms of the primary efficacy criterion, both in patients who had undergone coronary angioplasty within 30 days after inclusion (10.8% *versus* 13.9%, 23% reduction in relative risk) and in patients who did not have coronary angioplasty (9.7% *versus* 11.4%, 15% reduction in relative risk).

The incidence of major bleeding at 30 days was significantly higher ($p<0.0001$) in the enoxaparin group

(2.1%) *versus* the heparin group (1.4%). There was a higher incidence of gastrointestinal bleeding in the enoxaparin group (0.5%) *versus* the heparin group (0.1%), while the incidence of intracranial bleeding was similar in both groups (0.8% with enoxaparin *versus* 0.7% with heparin).

The analysis of the composite criteria measuring overall clinical benefit showed statistically significant superiority ($p < 0.0001$) for enoxaparin *versus* unfractionated heparin: a relative risk reduction of 14% in favor of enoxaparin (11.0% *versus* 12.8%) for the composite criteria consisting of death, myocardial infarction relapse, or major bleeding (TIMI criteria) at 30 days, and of 17% (10.1% *versus* 12.2%) for the composite criteria consisting of death, myocardial infarction relapse or intracranial bleeding at 30 days.

The beneficial effect of enoxaparin on the primary end point observed during the first 30 days was maintained over a 12 month follow-up period.

Extended treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism and prevention of its recurrence in patients with active cancer

In clinical trials with limited number of patients, reported rates of recurrent venous thromboembolism (VTE) in patients treated with enoxaparin given once or twice daily for 3 to 6 months appear comparable to those with warfarin.

Effectiveness in real-life setting was assessed in a cohort of 4,451 patients with symptomatic VTE and active cancer from the multinational registry RIETE of patients with VTE and other thrombotic conditions. 3,526 patients received SC enoxaparin up to 6 months and 925 patients received tinzaparin or dalteparin SC. Among the 3,526 patients receiving enoxaparin treatment, 891 patients were treated with 1.5 mg/kg once daily as initial therapy and extended treatment up to 6 months (once daily), 1,854 patients received initial 1.0 mg/kg twice daily regimen and extended treatment up to 6 months (twice daily), and 687 patients received 1.0 mg/kg twice daily as initial treatment followed by 1.5 mg/kg once daily (twice daily-once daily) as the extended treatment up to 6 months. The mean and median duration of treatment until regimen change was 17 days and 8 days, respectively. There was no significant difference for VTE recurrence rate between the two treatments groups (see table), with enoxaparin meeting the prespecified criterion for non-inferiority of 1.5 (HR adjusted by relevant covariates 0.817, 95% CI: 0.499-1.336). There was no statistically significant difference between the two treatment groups with regards to the relative risks of major (fatal or non-fatal) bleeding and all-cause death (see table).

Efficacy and safety outcomes in the RIETECAT study

Outcome	Enoxaparin n=3526	Other LMWH n=925	Adjusted Hazard Ratios enoxaparin / other LMWH [95% confidence interval]
VTE recurrence	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]
Major bleeding	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
Non-major bleeding	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
Overall death	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

An overview of outcomes per treatment regimen used in the RIETECAT study among 6-month completers is provided below:

6-month outcomes in patients completing 6-month treatment, by different regimens

Outcome N (%) (95% CI)	Enoxaparin all regimens N=1432	Enoxaparin all regimens					Dalteparin and Tinzaparin N=428
		Enoxaparin OD N=444	Enoxaparin BID N=529	Enoxaparin BID to OD N=406	Enoxaparin OD to BID N=14	Enoxaparin More than one switch N=39	

Recurrence of VTE	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
Major bleeding (fatal and non-fatal)	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	6 (15.4%) (3.5%-27.2%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)
Non-major bleedings of clinical significance	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
All-cause death	666 (46.5%) (43.9%-49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
Fatal PE or fatal bleeding related death	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*All data with 95% CI

OD: once daily, BID: twice daily; BID to OD: twice daily-once daily, OD to BID: once daily-twice daily.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic parameters of enoxaparin have been evaluated based on the time course of plasma anti-Xa and anti-IIa activity at the recommended doses (validated amidolytic methods) following single and repeated sub-cutaneous administration, and following single intravenous injection.

Bioavailability

Subcutaneously administered enoxaparin is rapidly and almost completely absorbed (nearly 100%). Peak plasma activity is observed between 3 and 4 hours after administration. This peak activity (expressed as anti-Xa IU) is 0.18 ± 0.04 (after 2,000 anti-Xa IU), 0.43 ± 0.11 (after 4,000 anti-Xa IU) in prophylactic treatment, and 1.01 ± 0.14 (after 10,000 anti-Xa IU) in curative treatment.

An IV bolus injection of 3,000 anti-Xa IU followed by 100 anti-Xa IU/kg by the SC route every 12 hours leads to a first peak in anti-Factor Xa levels of 1.16 IU/ml (n=16) and a mean exposure corresponding to 88% of the steady state level. Steady state is reached as of the second day of treatment.

Enoxaparin pharmacokinetics appear to be linear over the recommended dose ranges. Intra-patient and inter-patient variability is low. After repeated subcutaneous administration of 4,000 anti-Xa IU once daily in healthy volunteers, the steady state is reached on day 2 with mean enoxaparin activity of approximately 15% higher than that obtained after a single dose. Steady-state enoxaparin activity levels are well predicted by single dose pharmacokinetics. After repeated subcutaneous administration of 100 anti-Xa IU/kg b.i.d., the steady state is reached between day 3 and 4 with mean exposure about 65% higher than after a single dose, and with maximum and minimum anti-Xa activity of about 1.2 and 0.52 anti-Xa IU/ml, respectively. Based on enoxaparin sodium pharmacokinetics, this difference in steady state is expected and is within the therapeutic range. Plasma anti-IIa activity after subcutaneous administration is about 10-fold lower than anti-Xa activity. The mean maximum anti-IIa activity is observed approximately 3 to 4 hours following subcutaneous injection, and reaches 0.13 anti-IIa IU/ml following repeated administration of a 100 anti-Xa IU/kg dose b.i.d.

No pharmacokinetic interaction has been observed between enoxaparin and the thrombolytic agent when co-administered.

Distribution

The volume of distribution of enoxaparin anti-Xa activity is about 5 liters and is close to the blood volume.

Metabolism

Enoxaparin is metabolized mainly in the liver (desulfation, depolymerization).

Elimination

Following subcutaneous injection, the apparent anti-Xa activity elimination half-life is higher for low-molecular-weight heparins than for unfractionated heparins. Enoxaparin exhibits a monophasic elimination pattern with a half-life of about 4 hours after a single subcutaneous dose to about 7 hours after repeated dosing.

With low-molecular-weight heparin, plasma decay occurs more quickly for anti-IIa activity than for anti-Xa activity.

Enoxaparin and its metabolites are eliminated via the renal route (nonsaturable mechanism) and by the biliary route.

Renal clearance of fragments with anti-Xa activity accounts for about 10% of the administered dose, and total renal excretion of active and non-active compounds for 40% of the dose.

High-risk populations

Elderly patients:

As kidney function is physiologically impaired in this population, elimination is slower. This does not affect doses or the administration schedule in prophylactic treatment as long as the renal function of these patients remains within acceptable limits, i.e. only slightly impaired.

It is essential to systematically assess renal function in elderly patients over 75 years of age using the Cockcroft formula before initiating treatment with LMWH (see Section *Precautions for use*).

Patients with mild to moderate renal failure (i.e. creatinine clearance > 30 ml/min):

In certain cases, it may be useful to monitor the circulating anti-factor Xa activity to prevent overdose when enoxaparin is used as curative treatment (see Section *Special warning and precautions for use*). A linear relationship between anti-Xa plasma clearance and creatinine clearance at steady-state has been observed, which indicates decreased clearance of enoxaparin sodium in patients with reduced renal function. Anti-Xa exposure represented by AUC, at steady-state, is marginally increased in mild (creatinine clearance 50-80 ml/min) and moderate (creatinine clearance 30-50 ml/min) renal impairment after repeated subcutaneous 40 mg once daily doses. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), the AUC at steady state is significantly increased on average by 65% after repeated subcutaneous 40 mg once daily doses (see *special warning and Precautions for use*).

Hemodialysis:

Low molecular weight heparin is injected in the arterial line of the dialysis circuit at sufficient doses to avoid coagulation in the circuit.

The pharmacokinetic parameters remain, *in principle*, unchanged except in cases of overdose or where the drug passes into the general circulation, causing high anti-Xa activity related to terminal renal insufficiency.

5.3 Preclinical safety data

No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of enoxaparin.

Enoxaparin was not mutagenic in *in vitro* tests, including the Ames test, mouse lymphoma cell forward mutation test, and human lymphocyte chromosomal aberration test, and the *in vivo* rat bone marrow chromosomal aberration test.

Enoxaparin was found to have no effect on fertility or reproductive performance of male and female rats at SC doses up to 20 mg/kg/day. Teratology studies have been conducted in pregnant rats and rabbits at SC doses of enoxaparin up to 30 mg/kg/day. There was no evidence of teratogenic effects or fetotoxicity due to enoxaparin.

Besides the anticoagulant effects of enoxaparin, there was no evidence of adverse effects at 15 mg/kg/day in the 13-week subcutaneous toxicity studies both in rats and dogs and at 10 mg/kg/day in the 26-week subcutaneous and intravenous toxicity studies both in rats, and monkeys.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Incompatibilities

Subcutaneous injection

Do not admix with other products.

Intravenous (Bolus) Injection (for acute STEMI indication only)

Enoxaparin sodium may be safely administered with normal saline solution (0.9%) or 5% dextrose in water.

Storage

Do not store above 25°C. Do not freeze pre-filled syringes. Keep out of the reach of children.

Shelf-life

24 months

Presentation

Boxes of pre-filled syringes each containing
2,000 anti-Xa IU enoxaparin sodium (0.2 ml),
4,000 anti-Xa IU enoxaparin sodium (0.4 ml),
6,000 anti-Xa IU enoxaparin sodium (0.6 ml),
8,000 anti-Xa IU enoxaparin sodium (0.8 ml),
10,000 anti-Xa IU enoxaparin sodium (1 ml)

Patient Information

INSTRUCTIONS FOR USE Pre-filled syringe with safety device: Subcutaneous injection technique

In case of self-injection, your healthcare professional will show you how to administer your injections before you are released from hospital. It is essential that you follow these instructions exactly. If you have questions, be sure you ask your healthcare professional to provide the explanations you require.

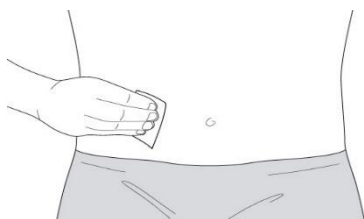
Proper subcutaneous (under the skin) injection is essential to prevent pain and bruising at the injection site.

To avoid accidental needle sticks after injection, the prefilled syringes are fitted with an automatic safety device.

Prepare the site for injection



The recommended site for injection is into the fat of the lower abdomen. This should be at least 5 centimeters away from your belly button and out towards your sides.



Prior to injection, wash your hands. Cleanse (do not rub) the selected site for injection with an alcohol swab. Select a different site of lower abdomen for each injection.

Prepare the syringe before the injection

Check the expiry date on the label or carton. Do not use if the date has passed.

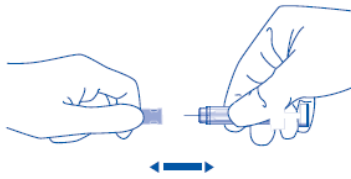
Check the syringe is not damaged and the medicine in it is a clear solution without particle. If not, use another syringe.

For prophylactic dosages (20 and 40 mg):

- Take the protective cap off the needle.

A drop may appear at the tip of the needle. If this occurs, remove the drop before injection by tapping on the syringe, with the needle pointing down.

The prefilled syringe is ready to use. Do not expel any air from the syringe before administering the injection.



For therapeutic dosages (60, 80 and 100 mg):

- Take the protective cap off the needle.

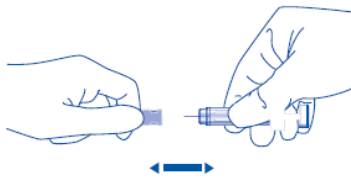
- Adjust the dose to be injected (if necessary):

The amount of medicine to be injected must be adjusted depending on the patient's body weight; therefore any excess medicine must be expelled before injection. Hold the syringe pointing down (to keep the air bubble in the syringe) and expel the excess medicine into an appropriate container.

NOTE: If the excess medicine is not expelled before injection, the safety device will not be activated at the end of injection.

When there is no need to adjust the dose, the prefilled syringe is ready to use. Do not expel any air from the syringe before administering the injection.

A drop may appear at the tip of the needle. If this occurs, remove the drop before injection by tapping on the syringe, with the needle pointing down.



Administer the injection (all dosages: 20, 40, 60, 80 and 100 mg)



While lying down or sitting in a comfortable position, grasp a skin fold between your thumb and index finger.



Hold the needle at a right angle to the skin fold and inject into the skin fold. This skin fold should be held throughout the injection. Complete the injection using all of the medicine in the syringe.



Once the plunger is fully pressed down the safety device is activated automatically. This protects the used needle. Note: The plunger has to be pressed down all the way for the safety device to be activated.



Immediately dispose of the syringe in the nearest sharps container.

For other information contact your physician.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Imported by: sanofi-aventis (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER

1C 10/65 (NB)

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION

30 May 2000

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Enoxaparin CCDS version 15 (09 December 2021)

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

1.1 ชื่อยา: Clexane (Enoxaparin sodium)

1.2 ความแรง: 2,000 anti-Xa IU/0.2 มิลลิลิตร, 4,000 anti-Xa IU/0.4 มิลลิลิตร, 6,000 anti-Xa IU/0.6 มิลลิลิตร, 8,000 anti-Xa IU/0.8 มิลลิลิตร และ 10,000 anti-Xa IU/1.0 มิลลิลิตร

1.3 รูปแบบของยา: สารละลายปราศจากเชื้อและไฟโรเจนสำหรับฉีด

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ: อินอกซาพาริน โซเดียม (Enoxaparin sodium)

ตัวทำละลาย: น้ำสำหรับฉีด (water for injection)

ในสารละลาย 1 มิลลิลิตร มี anti-Xa 10,000 IU เทียบเท่ากับ อินอกซาพาริน โซเดียม 100 มิลลิกรัม โดยอินอกซาพาริน โซเดียม 1 มิลลิกรัม (0.01 มิลลิลิตร) เทียบเท่ากับ 100 anti-Xa IU
Clexane 2,000 anti-Xa IU เทียบเท่ากับอินอกซาพาริน โซเดียม 20 มิลลิกรัม,
Clexane 4,000 anti-Xa IU เทียบเท่ากับอินอกซาพาริน โซเดียม 40 มิลลิกรัม,
Clexane 6,000 anti-Xa IU เทียบเท่ากับอินอกซาพาริน โซเดียม 60 มิลลิกรัม,
Clexane 8,000 anti-Xa IU เทียบเท่ากับอินอกซาพาริน โซเดียม 80 มิลลิกรัม,
Clexane 10,000 anti-Xa IU เทียบเท่ากับอินอกซาพาริน โซเดียม 100 มิลลิกรัม

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

สารละลายปราศจากเชื้อและไฟโรเจนสำหรับฉีด บรรจุในหลอดฉีดชนิด Prefilled-syringe พร้อมฉีด

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

Clexane จัดเป็นยาในกลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low-molecular weight heparin (LMWH))

ยาฉีดขนาด 2,000 anti-Xa IU และ 4,000 anti-Xa IU	1. ใช้ป้องกันการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolic disease) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดศัลยกรรมกระดูกหรือการผ่าตัดทั่วไป รวมถึงการผ่าตัดมะเร็งที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ 2. ใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในเลือดที่ไหลเวียนนอกร่างกาย (extra-corporeal Circulation) ระหว่างการฟอกโลหิตด้วยเครื่องไตเทียม (โดยปกติจะใช้เพียง 4 ชั่วโมงหรือน้อยกว่า)
ยาฉีดขนาด 4,000 anti-Xa IU	3. ใช้ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ในผู้ป่วยอายุรกรรมที่ไม่สามารถลุกเดินได้เนื่องจากภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลัน เช่น ภาวะหัวใจ

	ลิ่มเหลวเฉียบพลัน (NYHA class III or IV), ภาวะหายใจลิ่มเหลวเฉียบพลัน, การติดเชื้อโดยเฉียบพลัน, โรคเกี่ยวกับข้อกระดูกสันหลังโดยเฉียบพลัน
ยาฉีดขนาด 6,000 anti-Xa IU, 8,000 anti-Xa IU และ 10,000 anti-Xa IU	<p>4. รักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (Deep vein thrombosis) ที่พบหรือไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Pulmonary thromboembolism) ร่วมด้วย โดยไม่มีการแสดงในทางคลินิก ยกเว้นในกรณีที่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด และต้องรักษาโดยการผ่าตัดหรือการใช้ยาละลายลิ่มเลือด</p> <p>5. ใช้ร่วมกับยาแอสไพรินในการรักษาภาวะ unstable angina และกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน แบบ non-Q-wave</p> <p>6. ใช้ร่วมกับยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation ในผู้ป่วยที่สามารถหรือไม่สามารถทำการรักษาโดยใช้สายสวน (Angioplasty) ได้</p>
ทุกความแรง	ข้อบ่งใช้ในการรักษาเพิ่มเติม: สามารถใช้ในการขยายการรักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (Deep vein thrombosis) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Pulmonary embolism) และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรคยังคงดำเนินอยู่

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

วิธีการใช้ยา

บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ยกเว้นในกรณีใช้ในการฟอกโลหิตด้วยเครื่องไตเทียมที่จะใช้ยาฉีดขนาด 2,000 anti-Xa IU และ 4,000 anti-Xa IU และยกเว้นในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation จะใช้วิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำด้วยยาฉีดขนาด 6,000 anti-Xa IU, 8,000 anti-Xa IU และ 10,000 anti-Xa IU)

ผลิตภัณฑ์นี้เหมาะสมสำหรับใช้ในผู้ใหญ่

ยานี้ไม่สามารถบริหารด้วยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้

สารละลายที่บรรจุ 1 มิลลิลิตร เทียบเท่ากับอินอกซาพาริน 10,000 anti-Xa IU

- วิธีให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ควรฉีดยาโดยให้ผู้ป่วยเตรียมพร้อมในท่านอน ยาอินอกซาพาริน โซเดียม ควรบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ห้ามใส่ฟองอากาศออกจากหลอดบรรจุยาก่อนทำการฉีดเพื่อหลีกเลี่ยงการสูญเสียยาเมื่อใช้ในขนาด 20 และ 40 มิลลิกรัม

การบริหารยาสามารถฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณผนังหน้าท้องด้านข้างของลำตัวก่อนไปข้างหน้าหรือทางด้านหลัง โดยฉีดสลับกันระหว่างด้านซ้ายและขวา

ควรฉีดโดยแทงเข็มในแนวตั้งฉากกับผิวหนังซึ่งถูกจัดตั้งขึ้นด้วยนิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้ โดยให้ดึงผิวหนังยกขึ้นมาตลอดเวลาขณะที่เดินยา ห้ามคลึงบริเวณที่ฉีดยาหลังการบริหารยา (ดูหัวข้อ ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย: ข้อแนะนำในการใช้หลอดฉีดชนิด prefilled syringe ที่มีอุปกรณ์นิรภัย (safety device))

- วิธีให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สำหรับการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation เท่านั้น

ควรบริหารยาอื่นนอกสาฟารินโดยการให้ผ่าน Intravenous line ไม่ควรผสมหรือให้อื่นนอกสาฟารินร่วมกับยาอื่นในการบริหารยาผ่านหลอดเลือดดำ ควร flush สายด้วย Normal saline หรือ สารละลาย dextrose เพื่อ clear port ในปริมาณที่เหมาะสมทั้งก่อนและหลังให้ยา เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาขณะผสม อื่นนอกสาฟารินสามารถให้ได้อย่างปลอดภัย ร่วมกับสารละลาย normal saline (0.9 %) หรือ 5% dextrose in water ได้

- ขนาดการให้ยาเริ่มต้น 3,000 anti-Xa IU bolus

สำหรับขนาดการให้ยาเริ่มต้น 3,000 anti-Xa IU bolus จะใช้อื่นนอกสาฟารินในหลอดพร้อมฉีดโดยฉีดเอายาส่วนที่เกินทิ้งไป ให้เหลือปริมาณในหลอดพร้อมฉีดเท่ากับ 3,000 anti-Xa IU (0.3 มิลลิลิตร) โดยขนาดยา 3,000 anti-Xa IU bolus สามารถฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้โดยตรง

- การให้ขนาดยาเสริมในผู้ป่วยที่ทำการรักษาโดยใช้สายสวน (angioplasty) ที่เคยได้รับยาอื่นนอกสาฟารินโดยการฉีด

เข้าใต้ผิวหนังก่อนทำหัตถการนานกว่า 8 ชั่วโมง

ในผู้ป่วยที่ผ่านการทำหัตถการใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจ จะมีการบริหารยาอื่นนอกสาฟารินเสริมโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation ในขนาด 30 anti-Xa IU/กิโลกรัม ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังก่อนทำหัตถการนานกว่า 8 ชั่วโมง (ดูใน ขนาดยาและวิธีการใช้ยา: การรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation)

เพื่อให้มั่นใจว่าขนาดของการให้ยาถูกต้องเนื่องจากขนาดการให้ยาปริมาณน้อย ควรเจือจางปริมาณยาเพื่อให้ได้ขนาด 300 anti Xa IU/ml)

เพื่อให้ได้สารละลายยาในขนาด 300 anti Xa IU/ml ให้ใช้อื่นนอกสาฟาริน ไซเดียม prefilled-syringe ในขนาด 6,000 anti-Xa IU และ แนะนำให้เจือจางโดยสารละลายขนาด 50 มิลลิลิตร normal saline (0.9%) หรือ 5% dextrose in water ดังนี้:

ใช้ syringe ดูดสารละลายในขวดทิ้งไป 30 มิลลิลิตร แล้วจึงผสมยาอื่นนอกซาฟารินขนาด 6,000 anti-Xa IU จำนวน 1 หลอดพร้อมฉีดลงไปในขวดสารละลายที่มีปริมาตรเหลืออยู่ 20 มิลลิลิตร เขย่าปริมาณยาให้เข้ากันเบาๆ จากนั้นดูปริมาณยาที่ต้องการจากสารละลายที่ถูกเจือจางด้วย syringe เพื่อจะทำการบริหารยาผ่านทาง Intravenous line

หลังจากเจือจางแล้วจะสามารถเทียบปริมาตรของสารละลายที่ต้องดูดออกมาเพื่อให้ได้ขนาดยาที่ต้องการโดยใช้สมการ [ปริมาตรที่เจือจางแล้ว (มิลลิลิตร) = น้ำหนักตัวผู้ป่วย (กิโลกรัม) x 0.1] หรือเทียบตามตารางที่ให้มา ควรเจือจางสารละลายเมื่อต้องการใช้เท่านั้น

ปริมาณของสารละลายหลังเจือจางพร้อมฉีด ทาง Intravenous line

น้ำหนักตัวผู้ป่วย	ขนาดยาที่แนะนำ (30 IU/kg)	ปริมาตรของสารละลายหลังเจือจางพร้อมฉีดโดยมีความเข้มข้น 300 IU/ml
kg	IU	ml
45	1,350	4.5
50	1,500	5
55	1,650	5.5
60	1,800	6
65	1,950	6.5
70	2,100	7
75	2,250	7.5
80	2,400	8
85	2,550	8.5
90	2,700	9
95	2,850	9.5
100	3,000	10

ข้อแนะนำทั่วไป

ควรติดตามจำนวนเกล็ดเลือดตลอดเวลาที่มีการให้ยาเนื่องจากอาจเกิดความเสี่ยงต่อภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพาริน (heparin-induced thrombocytopenia) (ดูในหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ทั่วไป

- **ใช้ป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในการผ่าตัด**

ระยะเวลาและขนาดยาของยา Clexane ที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของผู้ป่วย โอกาสเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันของผู้ป่วยแต่ละรายสามารถประมาณการได้โดยใช้แบบจำลองความเสี่ยงที่ได้รับการตรวจสอบแล้ว (risk stratification models)

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันปานกลาง (เช่น การผ่าตัดช่องท้อง) ขนาดยาอื่นนอกชาพาริน โซเดียมที่แนะนำคือ 20 มิลลิกรัมหรือ 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง การฉีดยาครั้งแรกในการผ่าตัดทั่วไปควรให้ยา 2 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด

โดยทั่วไปการรักษาด้วยยาอื่นนอกชาพาริน โซเดียมมักใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 7-10 วัน ในผู้ป่วยบางรายอาจใช้ระยะเวลาที่นานกว่านี้ตามความเหมาะสม และควรให้ยาอื่นนอกชาพาริน โซเดียมอย่างต่อเนื่อง ถ้าพบว่ายังมีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและให้จนกระทั่งผู้ป่วยเริ่มเคลื่อนไหวได้

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง ขนาดยาที่แนะนำของยาอื่นนอกชาพาริน โซเดียมที่ให้โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง คือ 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยให้ยา 12 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกและข้อที่สำคัญที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ แนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันเป็นระยะเวลาถึง 5 สัปดาห์

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ แนะนำให้ใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันเป็นระยะเวลาถึง 4 สัปดาห์

สำหรับข้อแนะนำพิเศษเกี่ยวกับระยะห่างของเวลาในการให้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาชาแบบฉีดเข้าในช่องไขสันหลังและฉีดเหนือช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง (Spinal/Epidural anesthesia) และการทำหัตถการขยายหลอดเลือดหัวใจโดยผ่านทางผิวหนัง โปรดดู *คำเตือน*

- **การป้องกันภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (deep vein thrombosis) ในผู้ป่วยที่มีภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรม**

ขนาดยา:

ให้ยาด้วยการฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) 40 mg หรือ 4,000 anti-Xa IU/0.4 มิลลิลิตร วันละครั้ง

ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา:

พบว่าผลดีของการรักษาอยู่ระหว่าง 6-14 วัน ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการให้ยาในขนาด prophylaxis เกิน 14 วัน ถ้ายังมีความเสี่ยงของ venous thromboembolism อยู่ควรพิจารณาใช้ระยะเวลาให้การรักษา แบบ prolonged prophylactic treatment โดยให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

- **การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในเลือดที่ไหลเวียนนอกร่างกายขณะล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (Extracorporeal circulation/ hemodialysis)**

ให้ยาโดยการฉีดผ่านทาง Intravascular route (ในสาย arterial line ของกระบวนการล้างไต)

ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต สามารถจะป้องกันการจับกันของเกล็ดเลือด ในระบบกรองของเครื่องไตเทียม โดยการให้ยาเริ่มต้นที่ 100 anti-Xa IU/Kg ยาโดยฉีดผ่านทาง สาย arterial line ในช่วงแรกๆ ของกระบวนการล้างไต

ขนาดยาที่ให้โดยการฉีดแบบ single intravascular bolus ซึ่งจะเพียงพอในการล้างไตในช่วง 4 ชั่วโมงหรือน้อยกว่า โดยสามารถปรับขนาดยาที่ให้จากความแตกต่างของปัจจัยของระหว่างและแต่ละบุคคล อย่างไรก็ตามหากพบ fibrin rings เช่นพบหลังจากการล้างไตที่นานกว่าปกติ อาจให้ขนาดยา 0.5-1 มิลลิกรัมในการให้ยาครั้งต่อไป

ขนาดยาสูงสุด ที่แนะนำคือ 100 anti-Xa IU/kg

ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไต ที่มีความเสี่ยงสูง ต่อภาวะเลือดออก (โดยเฉพาะก่อนและหลังการทำ hemodialysis) หรือในกรณีที่มีภาวะเลือดออก อยู่ในระหว่างการล้างไต ให้ใช้ขนาดยา 50 anti-Xa IU/kg (โดยแบ่งฉีดสองครั้ง) หรือ 75 anti-Xa IU/kg (ฉีดเพียงครั้งเดียว)

- **การรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน (Deep Vein thrombosis) ที่มีหรือไม่มีอาการอุดตันของเส้นเลือดที่ปอดร่วมด้วย โดยไม่มีอาการแสดงว่ามีความรุนแรงในทางคลินิก**

หากสงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะของโรคหลอดเลือดดำอุดตัน ควรทำการยืนยันด้วยขั้นตอนการตรวจสอบที่เหมาะสม

ขนาดและเวลาในการบริหารยา

Clexane สามารถบริหารได้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 150 anti-Xa IU/kg วันละครั้ง หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 100 anti-Xa IU/kg วันละสองครั้ง ซึ่งแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยรายที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำอย่างรุนแรง

ยังไม่ได้ทำการประเมินประสิทธิภาพของยาเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMWH) ต่อน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 100 กิโลกรัม หรือน้อยกว่า 40 กิโลกรัมพบว่าประสิทธิภาพของยาในการรักษาอาจลดลงในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 100 กิโลกรัม และความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกอาจสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 40 กิโลกรัม จึงควรมีการติดตามอาการในทางคลินิกเฉพาะทางอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน

การใช้ยาเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในการรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตัน ควรจะมีการเปลี่ยนเป็นยา anticoagulant ชนิดรับประทานให้เร็วที่สุด หากไม่มีข้อบ่งชี้อื่น ไม่ควรใช้ยาฉีดนานเกินกว่า 10 วัน ซึ่งระยะเวลานี้รวมไปถึงระยะเวลาที่ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดแบบรับประทานให้ผลในการรักษาสูงสุด ยกเว้นผู้ป่วยมีปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถทำให้ยารับประทานให้ผลในการรักษาสูงสุดได้ (ดูใน คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา, หัวข้อการตรวจติดตามจำนวนเกล็ดเลือด)

ในการขยายการรักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (Deep vein thrombosis) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Pulmonary embolism) และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรครยังคงดำเนินอยู่ แพทย์ควรประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดและการมีเลือดออกของผู้ป่วยแต่ละรายด้วยความระมัดระวัง

- ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 1 มก./กก. โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละสองครั้งเป็นเวลานาน 5 ถึง 10 วันตามด้วยขนาดยา 1.5 มก./กก. โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้งเป็นระยะเวลานานสูงสุด 6 เดือน ควรมีการประเมินประโยชน์ของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดซ้ำหลังได้รับการรักษานาน 6 เดือน **การรักษาโรค unstable angina/ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ non-Q-wave (Non-Q-Wave Myocardial Infarction)**

ให้ยาอื่นนอกเหนือจากเฮพารินในขนาด 100 anti-Xa IU/kg โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละสองครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง โดยให้ร่วมกับยาแอสไพริน (ขนาดที่แนะนำคือ 75–325 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากได้รับ loading dose ในขนาด 160 มิลลิกรัม)

ระยะเวลาที่แนะนำในการให้การรักษาคือ 2–8 วัน จนกว่าอาการทางคลินิกของผู้ป่วยจะคงที่

- **การรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation โดยรักษาร่วมกับ thrombolytic agent ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามใช้หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการรักษาโดยใช้สายสวนได้** การให้ยาเริ่มให้ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 3,000 anti-Xa IU หลังจากนั้นจะให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 100 anti-Xa IU ภายใน 15 นาทีหลังจากครั้งแรก และให้ยาครั้งต่อไปทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดสูงสุดที่สามารถให้ได้คือ 10,000 anti-Xa IU สำหรับแต่ละครั้งใน 2 ครั้งแรกที่มีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ตามด้วยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมสำหรับ dose ที่เหลือ)

การให้ยาอื่นนอกซาพารินควรเริ่มให้เข็มแรกในช่วง 15 นาที ก่อนให้ยาละลายลิ่มเลือด และ 30 นาทีหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือด (ที่จับจำเพาะหรือไม่จับจำเพาะกับ fibrin) ระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการรักษาคือ 8 วัน หรือจนกว่าผู้ป่วยจะออกจากโรงพยาบาลหากมีระยะเวลาในการเข้ารับการรักษาน้อยกว่า 8 วัน

การรักษาที่ใช้ร่วมด้วย: ควรเริ่มยาแอสไพรินให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้หลังจากที่อาการดีขึ้น และให้คงขนาดยา ระหว่าง 75–325 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างน้อย 30 วัน หากไม่มีข้อบ่งชี้อื่น

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการใส่สายสวน (angioplasty):

-ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นนอกซาพารินโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ภายใน 8 ชั่วโมงก่อนเข้ารับการผ่าตัดใส่สายสวน (ทำบอลลูน) ไม่จำเป็นต้องให้ยาเพิ่มอีก

-หากผู้ป่วยได้รับยานานกว่า 8 ชั่วโมง ก่อนเข้ารับการผ่าตัดใส่สายสวน (ทำบอลลูน) ควรได้รับยาอื่นนอกซาพารินเพิ่มโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 30 anti-Xa IU ต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม การเพิ่มความเข้มข้นของปริมาณที่ใช้ในการให้ยาสามารถทำได้โดยการเจือจางให้อยู่ในความเข้มข้น 300 IU ต่อ มิลลิลิตร (ดูใน วิธีให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สำหรับการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation เท่านั้น)

ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี และจำเป็นต้องได้รับการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation ไม่ควรให้ยาขนาดเริ่มต้นด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ควรให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 75 anti-Xa IU ต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุดที่ให้ได้คือ 7,500 anti-Xa IU สำหรับแต่ละครั้ง ในการฉีดยา 2 ครั้งแรกเท่านั้น ตามด้วยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สำหรับ dose ที่เหลือ)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยา (ทั้งในขนาดยา เพื่อการรักษาและการป้องกัน) ในกรณีดังต่อไปนี้

- ภูมิคุ้มกันไวเกินต่อยาอื่นนอกซาพาริน โซเดียม หรืออนุพันธ์ของยาเฮพาริน รวมไปถึงเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMWH) ชนิดอื่นๆ
- มีภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับสมดุลเลือดในร่างกายผิดปกติ (ซึ่งอาจรวมไปถึงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยเฮพาริน) (ดูใน ข้อควรระวังในการใช้ยา)
- มี organic lesion ที่สงสัยว่าจะอาจจะมีเลือดออก
- มีภาวะเลือดออกที่ตรวจพบในทางคลินิก สภาวะที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออกที่ไม่สามารถควบคุมได้ รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมองเนื่องจากเลือดออกในสมองที่เพิ่งเกิดขึ้น (recent hemorrhagic stroke)
- มีประวัติภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการเหนี่ยวนำโดยการใช้ยาเฮพาริน (HIT) ภายใน 100 วันที่ผ่านมา หรือที่มีแอนติบอดีหมุนเวียนอยู่ (circulating antibodies) (ดูใน คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ผลิตภัณฑ์ยานี้ห้ามใช้ในขนาดรักษาในกรณีต่อไปนี้

- มีเลือดออกในสมอง
- ห้ามฉีดยาซาเข้าในช่องไขสันหลังและฉีดเหนือของเยื่อหุ้มไขสันหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮพารินชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMWH)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ไม่แนะนำให้ใช้ ยานี้ในขนาดรักษาในกรณีดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลันทั้งที่รู้สติ และไม่รู้สติ หากโรคสมองอุดตันที่มีสาเหตุจากการอุดตันของลิ้มเลือด ไม่ควรบริหารยาอื่นนอกซาพารินภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการดังกล่าว ยังไม่มีการทดสอบประสิทธิภาพของขนาดยาเฮพารินชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMWH) ที่ให้ผลในการรักษา เนื่องจากปัจจัยหลายประการ ได้แก่สาเหตุของการเกิดโรค พยาธิสภาพและความรุนแรงของการเกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงที่สมอง
- การติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจเฉียบพลัน (acute infectious endocarditis) ยกเว้นการเกิด emboligenic cardiac conditions
- ผู้ที่มีภาวะไตวายอยู่ ขั้นต้นถึงปานกลาง (มีค่า creatinine clearance อยู่ในช่วง 30-60 มิลลิลิตรต่อนาที)

นอกจากนี้ ในผู้ป่วยทุกช่วงอายุที่ใช้ยาในขนาดรักษา ไม่แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์นี้ร่วมกับยาอื่นๆ ดังต่อไปนี้ (ดูเพิ่มเติมใน *อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ*)

1. Acetylsalicylic acid ในขนาดที่ใช้เพื่อบรรเทาปวด ลดไข้ และแก้อักเสบ
2. NSAIDs ในรูปแบบฉีดและรับประทาน (Systemic use)
3. Dextran 40 ในรูปแบบฉีด (Parenteral)

ไม่แนะนำให้ใช้ ผลิตภัณฑ์นี้ในขนาดป้องกันในกรณีต่อไปนี้

- ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายขั้นรุนแรง (ค่า creatinine clearance ประมาณ 30 ml/min จากสมการของ Crockcroft ดู *คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา*)
- ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเกิดภาวะเลือดออกในกระโหลกศีรษะ

นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในขนาดป้องกันร่วมกับยาอื่นๆ ดังต่อไปนี้ (ดูเพิ่มเติมใน *อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ*)

1. Acetylsalicylic acid ในขนาดที่ใช้เพื่อบรรเทาปวด ลดไข้ และแก้อักเสบ
2. NSAIDs ในรูปแบบฉีดและรับประทาน (Systemic use)

3. Dextran 40 ในรูปแบบฉีด (Parenteral)

คำเตือน

- ทั่วไป

ไม่ควรสลับเปลี่ยนชนิดเฮพารินชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เนื่องจากมีความแตกต่างในกระบวนการผลิต, น้ำหนักโมเลกุล, anti-Xa activity ที่จำเพาะ, หน่วยและขนาดยา

แม้ว่าความเข้มข้นของการใช้ยาเฮพารินชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMWH) จะแสดงในหน่วย anti-Xa International units (IU) แต่ประสิทธิภาพของยาไม่ได้ขึ้นอยู่กับ anti-Xa activity เท่านั้น ดังนั้นค่อนข้างอันตราย หากมีการเปลี่ยนจากเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำชนิดหนึ่งไปใช้เฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำอีกชนิด การดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดจึงเป็นสิ่งจำเป็น และควรมีการติดตามผลอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากยาตัวอื่นที่ใช้ร่วมกันด้วย

- การให้ยาชาแบบฉีดเข้าในช่องไขสันหลังและฉีดเหนือช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง (Spinal/Epidural technique) ในผู้ป่วยที่ได้รับเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ในขนาด preventive treatment

มีรายงานว่าอาจเกิดก่อนเลือดในไขสันหลังน้อยมากจากการใช้ยาอื่นนอกชาพาริน ไซเดียมในผู้ป่วยที่มีการให้ยาแบบฉีดเข้าในช่องไขสัน ซึ่งทำให้เกิดอัมพาตอย่างถาวร

ความเสี่ยงของการเกิด การตกเลือดภายในไขสันหลังนั้นเกิดจากการให้ยาสลบแบบ epidural โดยให้สายสวนมากกว่าการให้ยาสลบทางไขสันหลัง

การเกิดบาดแผลหรือการทำ repeated neuraxial puncture หรือผู้ป่วยที่มีประวัติการผ่าตัดไขสันหลังหรือไขสันหลังพิการ ก็ทำให้ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน

การเกิดภาวะดังกล่าวนี้อาจเพิ่มขึ้นหากยืดระยะเวลาการใช้สายสวนหลังการผ่าตัดนานขึ้น

เพื่อที่จะลดความเสี่ยงของภาวะเลือดออกที่สัมพันธ์กับการให้ยาอื่นนอกชาพารินร่วมกับยาชา/ยาแก้ปวดที่ให้เข้าในช่องไขสันหลังและเหนือช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง ดังนั้นควรพิจารณารูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์ของยา (ดูหัวข้อ เภสัชจลนศาสตร์) การใส่และการดึงสายสวนออกควรทำอย่างดีที่สุดเมื่อฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของอินอกซาพารินต่ำ อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบเวลาที่แน่ชัดในการเกิดฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดที่ต่ำอย่างเพียงพอในผู้ป่วยแต่ละราย

หากจำเป็นต้องใช้เฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ก่อนการผ่าตัด (long term beridden patients, trauma) และจะต้องมีการประเมินประสิทธิภาพของการให้ยาชาเฉพาะที่หรือการให้ยาชาในไขสันหลังในผู้ป่วยที่ได้รับเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ก่อนการผ่าตัดนั้นจะให้ยาชาได้หลังจากได้รับเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำไปแล้ว 12

ชั่วโมง ควรทำการตรวจติดตามภาวะต่างๆ ทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิด เนื่องจากความเสี่ยงของการก่อ
เลือดในไขสันหลังที่อาจจะเกิดขึ้น

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ การให้ LMWH ในขนาด prophylactic treatment นั้นอาจให้ได้จากหลังการได้รับยาสลบไป
แล้วหรือหลังจากการดิ่งสายสวนออกไปแล้ว 6-8 ชั่วโมง ภายใต้การตรวจติดตามภาวะต่างๆ ทางระบบ
ประสาทอย่างใกล้ชิด

การใส่และการดิ่งสายสวนออกควรทำออกไปอย่างน้อย 12 ชั่วโมงหลังจากให้ยาอินอกซาพารินในขนาดต่ำ (20
มก. วันละครั้ง, 30 มก. วันละครั้งหรือวันละ 2 ครั้ง หรือ 40 มก. วันละครั้ง), และอย่างน้อย 24 ชั่วโมง หลังจาก
การให้ยาอินอกซาพารินในขนาดสูง (0.75 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง, 1 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง, หรือ 1.5 มก./กก.
วันละครั้ง) ระดับ anti-Xa ยังคงตรวจพบได้ที่ช่วงเวลาเหล่านี้ และการยืดเวลาออกไปไม่ได้เป็นการรับประกันว่า
จะไม่เกิด neuraxial haematoma ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 0.75 มก./กก/ วันละ 2 ครั้ง หรือ 1 มก./กก. วันละ
2 ครั้ง ไม่ควรได้รับยาอินอกซาพารินครั้งที่ 2 ตามแผนการให้ยาแบบวันละ 2 ครั้ง เพื่อที่จะให้มีระยะเวลาที่
ยาวนานขึ้นก่อนการเปลี่ยนหรือดิ่งสายสวนออก ทั้งนี้ แม้ว่าจะไม่มีข้อแนะนำอย่างจำเพาะถึงระยะเวลาของ
การให้ยาภายหลังการดิ่งสายสวนออกได้ ให้พิจารณายืดเวลาของการให้ยาครั้งถัดไปออกอย่างน้อย 4 ชั่วโมง
ขึ้นกับการประเมินประโยชน์-ความเสี่ยงที่จะได้รับโดยพิจารณาทั้งความเสี่ยงในการเกิดภาวะการอุดตันของ
หลอดเลือดและความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับวิธีการให้ยาและตัวผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่มี
creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที จำเป็นต้องมีการพิจารณาเพิ่มเติมเนื่องจากการขับออกของยา
อินอกซาพารินที่ยาวนานขึ้น โดยจะพิจารณาเพิ่มระยะห่างสำหรับการดิ่งสายสวนออกเป็น 2 เท่า, อย่างน้อย
24 ชั่วโมงสำหรับขนาดยาอินอกซาพารินที่ส่งจ่ายขนาดต่ำ (30 มก. วันละครั้ง) และอย่างน้อย 48 ชั่วโมง
สำหรับขนาดยาที่สูงขึ้น (1 มก./กก./วัน)

ควรมีการระมัดระวังเพิ่มเติมเป็นพิเศษหากมีการให้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อระบบสมดุลโลหิต (โดยเฉพาะการให้
ร่วมกับยากลุ่มยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, Aspirin)

เมื่อแพทย์ตัดสินใจให้ยาด้านการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดในผู้ที่ได้รับยาชาโดยให้ยาเข้าในช่องไขสันหลังและ
เหนือช่องเยื่อหุ้มไขสันหลังหรือได้รับการเจาะน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture) ต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่าง
สม่ำเสมอเพื่อที่จะหาอาการและอาการแสดงต่างๆ ที่เกิดขึ้นทางระบบประสาท เช่น ปวดตรงกลางหลัง, ระบบ
รับความรู้สึกและการเคลื่อนไหวบกพร่อง (แขน ขา ส่วนล่างไร้ความรู้สึกหรืออ่อนแรง), ลำไส้ และ/หรือ
กระเพาะปัสสาวะ ทำหน้าที่ผิดปกติ ควรให้ความรู้ผู้ป่วยเพื่อแจ้งให้แพทย์ทราบทันทีหากพบว่ามีอาการหรือ
อาการแสดงข้างต้น และถ้าสงสัยว่าเกิดอาการหรืออาการแสดงของการเกิดก้อนเลือดคั่งบริเวณไขสันหลัง
(spinal haematoma) ควรวินิจฉัยหาสาเหตุและรักษาอย่างเร่งด่วนรวมถึงลดความดันในไขสันหลัง

- ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการเหนี่ยวนำโดยการให้ยาเฮพาริน (HIT)

ห้ามใช้ยาอินออกซาพาริน โซเดียม ในผู้ป่วยที่มีประวัติของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการเหนี่ยวนำ โดยการใช้ยาเฮพารินภายใน 100 วันที่ผ่านมา หรือที่มีแอนติบอดีหมุนเวียนอยู่ (circulating antibodies) แอนติบอดีหมุนเวียนนี้สามารถคงอยู่ได้หลายปี

ควรใช้ยาอินออกซาพาริน โซเดียม ด้วยความระมัดระวังอย่างมากในผู้ป่วยที่มีประวัติ (ที่มากกว่า 100 วัน) ของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการเหนี่ยวนำโดยการใช้ยาเฮพารินโดยที่ไม่มีแอนติบอดีหมุนเวียนอยู่ การตัดสินใจใช้ยาอินออกซาพาริน โซเดียม ในกรณีดังกล่าวจะต้องใช้เฉพาะเมื่อได้รับการประเมินความเสี่ยงอย่างรอบคอบและหลังจากที่พิจารณาการรักษาทางเลือกอื่นที่ไม่ใช่ยาเฮพารินแล้ว

- การทำหัตถการด้วยวิธีใส่สายสวนที่หลอดเลือดหัวใจ (การใช้ยาฉีดในขนาด 6,000 anti-Xa IU, 8,000 และ 10,000 anti-Xa IU)

ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกระหว่างการทำการหัตถการเพื่อรักษาภาวะ unstable angina, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันแบบ non-Q-wave (non-Q-wave myocardial infarction) และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation (ST-segment elevation myocardial infarction) แนะนำว่าช่วงห่างระหว่างการให้ยาอินออกซาพาริน ควรมีการปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด และควรมีการประเมินระบบการไหลเวียนของเลือด ณ บริเวณที่มีการผ่าตัดหรือใส่สายสวนหลังจากทำการหัตถการ หากมีการใส่เครื่องมือป้องกันการอุดตันของหลอดเลือด (Occlusion device) ให้เอา introducer ออกทันที หรือหากมีการทำ manual compression ให้เอา introducer ออกหลังจากได้รับยาฉีดอินออกซาพารินทั้งแบบฉีดเข้าหลอดเลือด และฉีดเข้าใต้ผิวหนังเข็มสุดท้าย อย่างน้อย 6 ชั่วโมง หากยังมีการให้ยาอินออกซาพารินอยู่ ควรให้หลังจากนี้เร็วที่สุดไม่เกิน 6-8 ชั่วโมง หลังจากเอา introducer ออก และให้ติดตามบริเวณที่มีการฉีดยาเพื่อเฝ้าระวังอาการเลือดออกหรือการเกิดก้อนเลือด

- สตรีมีครรภ์ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม

การใช้ยาฉีด Clexane สำหรับป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในสตรีมีครรภ์ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียมยังมีการศึกษาไม่เพียงพอระหว่างการศึกษาดังกล่าว ในสตรีมีครรภ์ ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม ที่ได้รับอินออกซาพารินในขนาดต่อน้ำหนักตัว 100 anti-Xa IU/kg วันละสองครั้งเพื่อจะลดความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน พบว่าสองในแปดของหญิงกลุ่มดังกล่าวเกิดลิ่มเลือดที่นำไปสู่การอุดตันลิ่มเลือดหัวใจ โดยทำให้เสียชีวิตทั้งสตรีและบุตรในครรภ์ นอกจากนี้ยังพบกรณีจากประสบการณ์การใช้ยาหลังวางตลาดพบว่าเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหญิงตั้งครรภ์ที่มีลิ้นหัวใจเทียมซึ่งได้รับอินออกซาพารินในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ดังนั้นความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน จะสูงกว่าในประชากรกลุ่มอื่น (ดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา: ผู้ที่ได้รับลิ้นหัวใจเทียม (Mechanical prosthetic heart valves))

- การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก

เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาสนับสนุน จึงไม่แนะนำให้ใช้ LMWH ในเด็ก

- การรักษาแบบป้องกันในภาวะทางการแพทย์แบบเฉียบพลัน

ในภาวะที่มีการติดเชื้ออย่างเฉียบพลัน หรือเกิดโรคทางข้อหรือกระดูกมาติก การให้การรักษาแบบป้องกันควรพิจารณาความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในกรณีต่อไปนี้

- อายุมากกว่า 75 ปี
- มะเร็ง
- มีประวัติการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ
- ภาวะอ้วน
- ได้รับการรักษาด้วย Hormone
- ระบบหายใจล้มเหลว เรื้อรัง

ในการใช้อินซูลินในขนาดป้องกันภาวะทางการแพทย์ยังมีข้อจำกัดจากประสบการณ์ทางคลินิกในผู้สูงอายุมากกว่า 80 ปีที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 40 กิโลกรัม

ข้อควรระวังในการใช้ยา

- ห้ามให้ยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
- ภาวะเลือดออก

ควรใช้ยาตามขนาดและระยะเวลาที่แนะนำอย่างเคร่งครัด (ขนาดที่ใช้และระยะเวลาของการรักษา) การใช้ยาที่ไม่เป็นไปตามข้อแนะนำอาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (ผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยไตวาย เป็นต้น)

เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ ภาวะเลือดออกอาจเกิดขึ้นได้ในทุกๆ ที่ (ดูใน *อาการไม่พึงประสงค์*)

หากพบว่ามีการเลือดออกเกิดขึ้นขณะได้รับยา ควรมีการวินิจฉัยหาสาเหตุโดยละเอียด และให้การรักษาที่เหมาะสม

ภาวะเลือดออกรุนแรงที่มีรายงานในผู้ที่ใช้ยา มีดังนี้

- ผู้ป่วยสูงอายุ โดยเฉพาะผู้มีภาวะการทำงานของไตเสื่อมเนื่องจากอายุที่มากขึ้น
- ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย
- ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม
- ผู้ป่วยที่ต้องได้รับยานานกว่าระยะเวลาในการรักษาที่แนะนำโดยเฉลี่ย คือ 10 วัน

- ผู้ป่วยขาดความร่วมมือในการใช้ยา (โดยเฉพาะระยะเวลาในการใช้ยา และการปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในขนาดยาที่ใช้รักษา)
- การใช้ยาร่วมกับยาอื่นที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (ดูใน *อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรือ อันตรกิริยาอื่น ๆ*)

เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ อื่นนอกซาพาริน โซเดียมควรให้ด้วยความระมัดระวัง เมื่อใช้ในภาวะที่มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น

ควรมีการตรวจติดตามเป็นพิเศษในผู้ป่วยสูงอายุและ/หรือ ในผู้ป่วยไตวาย และในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยานานกว่า 10 วัน

ผู้ป่วยสูงอายุ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีอายุ 80 ปีและมากกว่า) อาจเพิ่มความเสี่ยงของอาการแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออกในช่วงขนาดยาที่ใช้ในการรักษา แนะนำให้มีการติดตามผลทางคลินิกอย่างระมัดระวัง การวิเคราะห์หาปริมาณ anti-Xa อาจมีความจำเป็นในบางกรณีที่ต้องการทราบปริมาณยาที่สะสมในร่างกาย (ดูใน *คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา/การตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการ*)

- ผู้ที่ได้รับลิ้นหัวใจเทียม (Mechanical prosthetic heart valves)

ยังไม่ได้มีการศึกษาอย่างจำเพาะเจาะจงสำหรับการใช้ยาชนิด Clexane ในการป้องกัน ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ในผู้ป่วยที่ได้รับลิ้นหัวใจเทียม อย่างไรก็ตามมีรายงาน การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในบางกรณีที่ใช้อินอกซาพารินในขนาดป้องกัน thromboembolic events ในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมอยู่ ปัจจัยกวนหลายอย่างรวมถึงโรคที่ซ่อนอยู่ (underlying disease) และข้อมูลทางคลินิกที่ไม่เพียงพอ เป็นข้อจำกัดในการประเมินกรณีเหล่านี้ บางกรณีเป็นสตรีมีครรภ์ที่เกิดลิ่มเลือดอุดตัน ทำให้เกิดการตายของแม่และทารกในครรภ์ สตรีมีครรภ์ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม อาจทำให้ความเสี่ยงของลิ่มเลือดอุดตันสูงขึ้น (ดู *คำเตือน: สตรีมีครรภ์ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม*)

- การทำงานของไต

ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง ปริมาณของอินอกซาพาริน โซเดียม จะสูงขึ้นซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออกเนื่องจากปริมาณอินอกซาพาริน โซเดียมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance < 30 มิลลิลิตร/นาที) จึงแนะนำให้มีการปรับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาและการป้องกัน แม้ว่าจะไม่ได้แนะนำให้มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่องปานกลาง (creatinine clearance 30-50 มิลลิลิตร/นาที) และน้อย (creatinine clearance 50-80 มิลลิลิตร/นาที) ควรมีการติดตามทางคลินิกอย่างระมัดระวัง

ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาเฮพารินชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ จำเป็นที่จะต้องมีการประเมินสภาวะการทำงานของไต โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี โดยการคำนวณหา creatinine clearance (Cl_C) จาก

สมการของ Cockcroft และใช้น้ำหนักตัวครั้งล่าสุดของผู้ป่วย: ผู้ป่วยเพศชาย: $Cl_{Cr} = (140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนักตัว} / (0.814 \times \text{Serum creatinine})$ โดยที่อายุให้ใช้หน่วยเป็นปี, น้ำหนักตัวเป็น กิโลกรัม, serum creatinine เป็น ไมโครโมลต่อลิตร

สำหรับผู้ป่วยเพศหญิงให้ใช้สมการเดียวกันนี้และคูณผลลัพธ์ที่ได้ด้วย 0.85

หากค่า serum creatinine ที่ได้อยู่ในหน่วยมิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถเปลี่ยนหน่วยเป็นไมโครโมลต่อลิตร โดยใช้ปัจจัยคูณ 8.8

การปรับขนาดยาดังต่อไปนี้ แนะนำสำหรับการปรับขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ขนาดยามาตรฐาน	ขนาดยาที่ใช้ในผู้ที่ไตบกพร่องรุนแรง
1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง ให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมวันละครั้ง ให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง ให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
การขยายการรักษาของ DVT และ PE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรคมะเร็งยังคงดำเนินอยู่	
1 มก./กก. วันละสองครั้ง ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลานาน 5 ถึง 10 วัน ตามด้วย 1.5 มก./กก. วันละครั้ง ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลานานสูงสุด 6 เดือน*	1 มก./กก. วันละครั้ง ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นระยะเวลาสูงสุด 6 เดือน*
<i>การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 75 ปี</i>	
ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 30 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมวันละ 2 ครั้ง (ขนาดสูงสุดคือ 100 มิลลิกรัม สำหรับแต่ละครั้งใน 2 ครั้งแรกที่มีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง)	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 30 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วย 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัมวันละครั้ง (ขนาดสูงสุดคือ 100 มิลลิกรัมสำหรับครั้งแรกของการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง)
<i>การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation ในผู้ป่วยอายุ 75 ปีขึ้นไป</i>	
0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยไม่ต้อง bolus ขณะเริ่มให้ยา (ขนาดสูงสุดคือ 75 มิลลิกรัม สำหรับแต่ละครั้งใน 2 ครั้งแรกที่มีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง)	1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละครั้ง โดยไม่ต้อง bolus ขณะเริ่มให้ยา (ขนาดสูงสุดคือ 100 มิลลิกรัมสำหรับครั้งแรกของการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง)

*ควรมีการประเมินประโยชน์ของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดซ้ำหลังได้รับการรักษานาน 6 เดือน

การปรับขนาดยาดังต่อไปนี้ แนะนำสำหรับการปรับขนาดยาที่ใช้ในการป้องกัน

ขนาดยามาตรฐาน	ขนาดยาที่ใช้ในผู้ที่ไตบกพร่องรุนแรง
40 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
20 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	20 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

- ผู้ที่การทำงานของไตบกพร่อง

เนื่องจากยังขาดข้อมูลทางคลินิก ควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

- ผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อย

พบปริมาณอินออกซาพารินเพิ่มขึ้นจากขนาดยาที่ใช้ในการป้องกัน (ไม่ต้องปรับน้ำหนัก) ในสตรีที่มีน้ำหนักตัวน้อย (< 45 กิโลกรัม) และผู้ชายที่มีน้ำหนักตัวน้อย (< 57 กิโลกรัม) ซึ่งอาจทำให้เกิดความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นแนะนำให้ติดตามผลทางคลินิกอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

- ผู้ป่วยโรคอ้วน

ผู้ป่วยโรคอ้วนมักมีความเสี่ยงสูงขึ้นในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด ยังไม่มีการกำหนดความปลอดภัยและประสิทธิภาพของขนาดยาที่ใช้ในการป้องกันในผู้ป่วยโรคอ้วน (BMI > 30 กก./ม²) อย่างครบถ้วนและยังไม่มีแนวทางปฏิบัติสำหรับการปรับขนาดยา ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการเฝ้าสังเกตอาการและอาการแสดงจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอย่างใกล้ชิด

- ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจติดตามจำนวนเกล็ดเลือด

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพาริน (HIT)

พบว่ามีความเสี่ยงร้ายแรงของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพารินบ่อยครั้ง (รายงานที่พบส่วนใหญ่เกิดจาก Unfractionated Heparin และพบน้อยกว่าในเฮพารินชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ) โดยเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันโดยตรง จัดเป็นภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพาริน (HIT) ชนิดที่ 2 (ดูใน อาการไม่พึงประสงค์)

จากผลของความเสียหายเหล่านี้การตรวจติดตามจำนวนเกล็ดเลือด (Platelet count) จึงมีความจำเป็นในทุกๆ ข้อบ่งใช้ และทุกขนาดการให้ยาที่ให้ การตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดควรมีการเจาะก่อนให้ยาหรือภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา หลังจากนั้นแนะนำให้มีการตรวจ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในระยะเวลาที่ให้การรักษาตามปกติ

การใช้ยาในระยะเวลาควรพิจารณาความจำเป็นในแต่ละกรณี เช่น การผ่าตัดข้อสะโพก, การใช้ยาในไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยง (ดู การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร) ควรทำตรวจติดตามจำนวนเกล็ดเลือด (Platelet count) สองครั้งต่อสัปดาห์ ในระหว่างเดือนแรกของการทำการศึกษา (ช่วงเวลาที่มีความเสี่ยงสูง) และ หลังจากนั้นให้ทำการตรวจสัปดาห์ละครั้งต่อเนื่องจนกว่าจะหยุดการใช้ยา

ควรสงสัยว่ามีภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพาริน (HIT) เกิดขึ้นเมื่อตรวจวัดจำนวนของเกล็ดเลือดแล้วต่ำกว่า 100,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร และ/หรือ ระดับที่วัดได้นั้นต่ำกว่าระดับ 30%-50% จากที่เคยวัดไว้ก่อนหน้านี้สองครั้ง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพาริน (HIT) ถูกเหินยวนำให้เกิดขึ้นได้หลังจากใช้ยาไปเพียง 5 ถึง 21 วัน (พบมากที่สุด หลังจากใช้ยาไป 10 วัน)

ภาวะแทรกซ้อนนี้สามารถเกิดขึ้นได้ง่ายกว่าในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพาริน (HIT) มาก่อน และมีบางรายที่เกิด HIT หลังจากใช้ยาไป 21 วัน ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรมีการซักประวัติอย่างละเอียดก่อนเข้ารับการรักษา นอกจากนี้ความเสี่ยงในการเกิดอุบัติการณ์นี้ซ้ำอาจจะคงอยู่ไปอีกหลายปี หรือไม่อาจจะระบุเวลาที่ชัดเจนได้ (ดูใน ข้อห้ามใช้)

ในผู้ป่วยทุกราย การเกิด HIT เป็นภาวะฉุกเฉินและต้องได้รับการลงความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ หากผู้ป่วยมีจำนวนของเกล็ดเลือดลดลงจากเดิมอย่างมาก (30-50% ของ baseline) จะเป็นสัญญาณเตือนก่อนที่จะมีระดับต่ำลงไปจนอยู่ในขั้นรุนแรง หากพบว่าผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงต่ำลง ให้ปฏิบัติดังนี้

- 1) ให้ตรวจวัดจำนวนเกล็ดเลือดโดยทันทีเพื่อการยืนยันผล
- 2) ให้หยุดทำการรักษาด้วยเฮพาริน หากพบว่าจำนวนของเกล็ดเลือดลดลงจริง และไม่สามารถหาสาเหตุใดๆ มาสนับสนุนได้

การเก็บตัวอย่างให้ใช้ citrate tube เพื่อนำไปทดสอบการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและ การทดสอบเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันวิทยาในหลอดทดลอง (*in vitro*) อย่างไรก็ตามการเก็บสิ่งส่งตรวจดังกล่าว ไม่ได้ขึ้นกับผลของการทดสอบการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและ การทดสอบเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันวิทยาในหลอดทดลอง เนื่องจากมีห้องตรวจปฏิบัติการเพียงไม่กี่แห่งเท่านั้นที่สามารถทำเป็นงานประจำ และให้ผลการทดสอบได้ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง แต่การทดสอบนี้ก็มีความจำเป็นในการวินิจฉัย ภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นเนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจะสูงขึ้น หากยังคงให้การรักษาด้วยยาเฮพารินต่อไป

- 3) การป้องกันหรือรักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากภาวะเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติจากการใช้ยาเฮพาริน (HIT)

หากผู้ป่วยมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดต่อไป ควรเปลี่ยนจากการใช้ยาเฮพารินเป็นยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในกลุ่มอื่น เช่น sodium danaparoid หรือ

hirudin โดยสั่งให้ยาในขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาหรือป้องกัน โดยพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย การเปลี่ยนไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามารถทำได้ก็ต่อเมื่อระดับของจำนวนเกล็ดเลือดเข้าสู่ปกติแล้ว เพื่อป้องกันการกลับมาเกิดลิ่มเลือดซ้ำจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้

การขยายการรักษาของ DVT และ PE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรคมะเร็งยังคงดำเนินอยู่

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 80 กรัม/ลิตร (ซึ่งเท่ากับ 80,000 เกล็ดเลือด/ mm^3) ควรพิจารณาเกี่ยวกับการให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นกรณีไปและแนะนำให้มีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

การเปลี่ยนจากยาเฮพารินไปใช้ยาในกลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

ควรมีการติดตามทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Prothrombin time ในรูปแบบ INR) อย่างใกล้ชิด เพื่อติดตามประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

เนื่องจากฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดจะให้ผลสูงสุดต้องใช้เวลา ดังนั้นการรักษาด้วยเฮพารินจึงควรให้ต่อไปในขนาดคงที่จนกว่ามีระดับ INR ในอยู่ในช่วงที่ต้องการในแต่ละข้อบ่งใช้ ในการตรวจสอบสองครั้ง

การตรวจติดตาม anti-factor Xa activity

ในการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่ จะประเมินประสิทธิผลของเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ โดยใช้ขนาดยาที่คำนวณจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละราย โดยไม่ได้มีการตรวจติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอย่างเฉพาะเจาะจง ดังนั้นการนำผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไปประเมินประสิทธิภาพของเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ จึงยังไม่มีกรรวบรวมข้อมูล อย่างไรก็ตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น anti-Xa activity อาจใช้ในการติดตามความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้ ในรายที่ได้รับยาเกินขนาด

จากสถานการณ์เหล่านี้อาจเกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ในการรักษาของเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เนื่องจากขนาดใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ คือ

- มีภาวะไตวายเล็กน้อยถึงปานกลาง (creatinine clearance ประมาณ 30 มิลลิลิตรต่อนาที ถึง 60 มิลลิลิตรต่อนาที) คำนวณโดยใช้สมการของ Cockcroft) ยาเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ มีการขับออกทางไตเป็นทางหลัก แตกต่างจาก unfractionated heparin ซึ่งจะให้ผลเหมือนกันในผู้มีภาวะไตวายทุกระยะหากได้รับยาเกินขนาด
- มีน้ำหนักตัวมากเกินไป หรือน้อยเกินไป (ผอมบาง, ทุพโภชนาการรุนแรง, อ้วน)
- มีภาวะเลือดออกที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้

ในทางกลับกัน การติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่แนะนำในการใช้ยาในขนาดป้องกัน หากการรักษาด้วย เฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นไปตามข้อแนะนำในการให้ยา (โดยเฉพาะการรักษาในระยะเวลาไม่เกินที่กำหนด) หรือได้รับยาขณะฟอกไต

ในการตรวจสอบความเป็นไปได้ว่ามีการสะสมของเฮพารินจากการให้ยาต่อเนื่อง แนะนำให้มีการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจขณะที่มีความเข้มข้นสูงที่สุดในเลือด (ข้อมูลจากการศึกษา) คือ ประมาณ 4 ชั่วโมงหลังจากให้ยาเข็มที่ 3 ในกรณีที่มีการบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 2 ครั้งต่อวัน

การวิเคราะห์ anti-Xa activity เป็นช่วงๆ เพื่อติดตามระดับความเข้มข้นของเฮพารินในเลือด เช่น ทุก 2 ถึง 3 วัน ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป ขึ้นอยู่กับผลของการวิเคราะห์ที่ได้ และควรปรับขนาดของยาเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ตามความเหมาะสม

ค่า anti-Xa activity ที่พบจะต่างกันไปใน LMWH แต่ละชนิดและแต่ละขนาดยาที่ให้ จากข้อมูลที่พบ ค่าเฉลี่ย (\pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ที่ติดตาม 4 ชั่วโมงหลังจากให้ยาฉีดอินออกซาพาริน ครั้งที่ 7 ในขนาด 100 anti-Xa IU/กิโลกรัม/ครั้ง วันละสองครั้ง เป็น 1.20 ± 0.17 anti-Xa IU/มิลลิลิตร ค่าเฉลี่ยดังกล่าวได้จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก ในการศึกษาการวิเคราะห์ anti-Xa activity โดยใช้วิธี chromogenic method (amidolytic)

การทดสอบการแข็งตัวของเลือดในกระบวนการ intrinsic system (Activated partial thromboplastin time: aPTT)

เฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ บางชนิดสามารถทำให้ค่า aPTT เพิ่มขึ้นได้บ้าง แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์ทางคลินิก การตรวจติดตามค่า aPTT จึงไม่มีประโยชน์

● กลุ่มอาการที่อาจเพิ่มความเสี่ยง

ควรมีการตรวจติดตามอาการของผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้เป็นอย่างดี

- การทำงานของตับผิดปกติ
- มีประวัติเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ หรือมี organic lesion ที่อาจมีเลือดออก
- โรคหลอดเลือด chorioretinal (chorioretinal vascular disease)
- ผู้ป่วยหลังผ่าตัดสมอง หรือไขสันหลัง
- ได้รับการเจาะไขสันหลัง (lumbar puncture) ซึ่งควรพิจารณาความเสี่ยงที่จะมีเลือดออกในไขสันหลัง (intraspinal bleeding) และควรเลื่อนไป หากเป็นไปได้
- การใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อระบบเลือด (ดูใน อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ยาบางตัว หรือ ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia): เช่น ยาในกลุ่มที่มีเกลือโพแทสเซียม, ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Potassium-sparing, ยาในกลุ่มที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ เช่น ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ angiotensin II (ACE II), ยาในกลุ่ม NSAIDs, ยาเฮพาริน (ทั้งชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและชนิด unfractionated), cyclosporine และ tacrolimus, trimethoprim

การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอาจขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยเอง ซึ่งความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยาดังที่กล่าวมาข้างต้นร่วมด้วย

แนะนำให้หยุดสารที่มีผลต่อการห้ามเลือดก่อนการรักษาด้วยอื่นนอกสาพาาริน โซเดียม นอกจากนี้จำเป็นจริงๆ สารเหล่านี้ รวมทั้งยา ได้แก่

- Systemic salicylate, acetylsalicylic acid และกลุ่มยา NSAIDs รวมทั้ง ketorolac
- Dextran 40, ticlopidine และ clopidogrel
- Systemic glucocorticoids
- ยาละลายลิ่มเลือด และยาต้านการแข็งตัวของเลือด
- ยาต้านเกล็ดเลือดอื่น ๆ รวมทั้ง glycoprotein IIb/IIIa antagonist

หากมีการให้ยาร่วมกัน ควรใช้ยาอื่นนอกสาพาาริน โซเดียมอย่างระมัดระวังและติดตามทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม

การใช้ยาในขนาดป้องกัน (ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี) และในขนาดรักษา

ไม่แนะนำให้มีการใช้ยาร่วมกับยาดังต่อไปนี้

- Acetylsalicylic acid ในขนาดที่ใช้เพื่อบรรเทาปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ (หรือมีการเพิ่มขนาดยาเกินช่วงที่แนะนำ): เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (salicylic เหนี่ยวนำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดและทำให้ผนังกระเพาะอาหารและลำไส้เสียหาย)

ให้เปลี่ยนไปใช้ยาบรรเทาปวดลดไข้ที่ไม่มีส่วนประกอบของ salicylic acid (เช่นพาราเซตามอล)

- NSAIDs (ให้โดยการฉีดหรือรับประทาน): จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (โดยเหนี่ยวนำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด และทำให้ผนังกระเพาะอาหารและลำไส้เสียหาย) หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันให้ติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

- Dextran 40 (ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ): เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (โดยการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด)

ให้ระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาต่อไปนี้

- ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

เพิ่มฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด การเปลี่ยนยาเฮพารินไปเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ควรมีการติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

ควรมีการพิจารณาก่อนให้ยาในกลุ่มต่อไปนี้ร่วมด้วย

- ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (ที่นอกเหนือจาก acetylsalicylic acid ในขนาดที่ใช้เพื่อ บรรเทาปวด ลดไข้และต้านอักเสบ; NSAIDs): abciximab, acetylsalicylic acid ที่มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการ แข็งตัวของเลือดในโรคเกี่ยวกับหัวใจและระบบประสาท, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก

การให้ยาในขนาดป้องกัน (ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี)

ควรมีการพิจารณาก่อนให้ยาในกลุ่มต่อไปนี้ร่วมด้วย

การใช้ยาร่วมกับยาที่มีผลทางระบบไหลเวียนทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้การ ให้ร่วมกับยาดังต่อไปนี้ ร่วมกับ LMWH ในขนาดป้องกันควรมีการตรวจสอบทางคลินิกและค่าทาง ห้องปฏิบัติการที่เป็นไปได้: oral anticoagulants, platelet aggregation inhibitors (abciximab, NSAIDS, acetylsalicylic acid ในทุกขนาด, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) และ thrombolytic agents.

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การใช้ในสตรีมีครรภ์

ยังไม่พบหลักฐานที่แสดงว่ายานอกซาพารินทำให้เกิดทารกวิรูป จากการทดลองในสัตว์ทดลอง ปัจจุบันสารที่ เชื่อว่าทำให้เกิดกายวิรูปในมนุษย์ได้ถูกพิสูจน์ว่าจะต้องมีผลทำให้เกิดทารกวิรูปในสัตว์ทดลองด้วย จาก การศึกษาที่มีการควบคุมเป็นอย่างดีทั้งในคนและสัตว์ เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบควบคุมที่ดีและเพียงพอในสตรีมีครรภ์และเนื่องจากการศึกษาในสัตว์ไม่ได้ทำนาย ผลการตอบสนองของมนุษย์ได้เสมอไป ดังนั้นควรใช้ยานี้ในระหว่างตั้งครรภ์เฉพาะกรณีที่แพทย์ประเมินแล้วว่า มีความจำเป็นจริงๆ

การให้ยาในขนาดป้องกันรักษา ระหว่างไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์:

ไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้องอย่างเพียงพอที่เป็นไปได้ในการเกิดผลทาง teratogenic หรือ fetotoxic ของ อี นอกซาพาริน เมื่อได้รับยาในขนาดป้องกันระหว่างไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์

เพื่อเป็นข้อควรระวัง ไม่ควรใช้อินอกซาพารินในขนาดป้องกันในระหว่างไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์

ถ้ามีการวางแผนที่จะใช้ยาฉีดเพื่อทำการสลบ ควรมีการหยุดใช้เฮพารินในขนาดป้องกันหากเป็นไปได้ก่อนการได้รับยาดมสลบ 12 ชั่วโมง

การใช้ยาในขนาดป้องกันรักษา ระหว่างไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์:

มีข้อมูลจำกัดของการใช้ออกซาพารินในขนาดป้องกันในสตรีมีครรภ์ในไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์ ซึ่งไม่พบผลที่ชัดเจนของการเกิดผลทาง teratogenic หรือ fetotoxic อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นในการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อจะประเมินผลต่อการใช้ยาในสภาวะ ดังกล่าว

ดังนั้นควรใช้ออกซาพารินในขนาดป้องกันในระหว่างไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์ในกรณีจำเป็นเท่านั้น

ถ้ามีการวางแผนที่จะใช้ยาฉีดเพื่อทำการสลบ ควรมีการหยุดใช้เฮพารินในขนาดป้องกันหากเป็นไปได้ก่อนการได้รับยาดมสลบ 12 ชั่วโมง

การใช้ยาในขนาดรักษา

ข้อมูลจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับความเป็นไปได้ที่ยาออกซาพารินในขนาดที่แนะนำ จะทำให้เกิดทารกวิรูปหรือเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ระหว่างการตั้งครรภ์นั้นยังมีไม่เพียงพอ

อย่างไรก็ตามการใช้ยาออกซาพารินในหญิงตั้งครรภ์เป็นข้อควรระวัง ถึงแม้ว่าจะให้ในขนาดปกติจึงไม่แนะนำการใช้ในหญิงตั้งครรภ์

ห้ามให้ยาชาแบบฉีดเข้าในช่องไขสันหลังและฉีดเนื้อช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง (Spinal/Epidural technique) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเฮพารินชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMWH) ในขนาดรักษา

สตรีระหว่างให้นมบุตร

เนื่องจากการดูดซึมยาผ่านทางกระเพาะอาหารและลำไส้ของทารกไม่น่าจะดูดซึมได้ในทางทฤษฎี การรักษาด้วยยาออกซาพารินในหญิงให้นมบุตรจึงไม่เป็นข้อห้ามใช้ ควรแจ้งมารดาที่อยู่ระหว่างให้นมบุตรและได้รับยาออกซาพารินทราบว่าเป็นข้อควรระวัง เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงการให้นมบุตร

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ออกซาพารินไม่มีผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

มีการประเมินการใช้ยาออกซาพารินในผู้ป่วยมากกว่า 15,000 คน ที่ได้รับออกซาพารินในการศึกษาทางคลินิก การศึกษานี้ได้แก่ผู้ป่วย 1,776 คน ได้รับยาเพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (deep vein thrombosis) ภายหลังได้รับการผ่าตัดกระดูกหรือช่องท้องในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเป็นลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดแบบซับซ้อน, ผู้ป่วย 1,169 คน ได้รับยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (Deep vein thrombosis)

ในผู้ป่วยอายุรกรรมที่ไม่สามารถลุกเดินได้เนื่องจากภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลัน, ผู้ป่วย 559 คน ได้รับยาเพื่อรักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (deep vein thrombosis) ที่พบหรือไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดร่วมด้วย, ผู้ป่วย 1,578 คนได้รับยาในการรักษาภาวะ unstable angina และกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน แบบ non-Q-wave และผู้ป่วย 10,706 คนได้รับยาในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation ขนาดยาอื่นนอกสาพารินที่ให้ระหว่างการศึกษาดังกล่าวนี้ มีความหลากหลายโดยขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้ในการรักษา ขนาดยาอื่นนอกสาพาริน โซเดียมที่ใช้สำหรับป้องกันภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (deep vein thrombosis) ที่ตามด้วยการผ่าตัดหรือในผู้ป่วยอายุรกรรมที่ไม่สามารถลุกเดินได้เนื่องจากภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันคือขนาดยา 40 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง ในการรักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (DVT) ที่พบหรือไม่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (PE) ร่วมด้วย ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยอินอกซาพารินในขนาดยา 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง หรือ 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง อย่างไรก็ตามในการศึกษาทางคลินิกสำหรับการรักษาภาวะ unstable angina และกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน แบบ non-Q-wave ขนาดยาที่ใช้คือ 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมงและในการศึกษาทางคลินิกสำหรับการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation ขนาดยาอื่นนอกสาพารินคือฉีดยาเข้าเส้นเลือดดำ 30 มิลลิกรัม แล้วตามด้วยขนาดยา 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง

ข้อมูลความปลอดภัยของยาอินอกซาพารินสำหรับการขยายการรักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (Deep vein thrombosis) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Pulmonary embolism) และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรคมะเร็งยังคงดำเนินอยู่นั้นมีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยของยานี้ที่ใช้สำหรับการรักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน โดยอาจจะมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม

พบอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาทางคลินิกเหล่านี้และถูกรายงานในประสบการณ์หลังการขายตามข้อมูลด้านล่าง

แบ่งความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$); พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$); พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$) และพบน้อยมาก ($< 1/10,000$) หรือไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถคาดคะเนจากข้อมูลที่มี) ปฏิริยาไม่พึงประสงค์หลังออกสู่ท้องตลาดถูกระบุไว้ว่า “ไม่ทราบความถี่”

ภาวะเลือดออก

ในการศึกษาทางคลินิก ภาวะเลือดออกเป็นปฏิริยาที่ถูกรายงานบ่อยมาก ซึ่งรวมถึงภาวะเลือดออกรุนแรง (major haemorrhages) ถูกรายงานมากที่สุดคือ 4.2% ของผู้ป่วย (ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด) ผู้ป่วยเหล่านี้บางคนเสียชีวิต

เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ ภาวะเลือดออกอาจเกิดขึ้นโดยสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงเช่น การบาดเจ็บที่อวัยวะที่มีแนวโน้มต่อการเกิดเลือดออกได้, เหตุการณ์ที่ก้าวร้าวหรือการใช้ยาร่วมกันที่มีผลกระทบต่อ การห้ามเลือด (ดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยาและอันตรกิริยาระหว่างยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยา อื่นๆ)

อวัยวะ (MedDRA system organ class)	การป้องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด	การป้องกันในผู้ป่วยอายุรกรรม	รักษาภาวะDVT ที่พบหรือไม่พบ PE ร่วมด้วย	การขยายการรักษาของ DVT และ PE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรครยังคงดำเนินอยู่	การรักษาผู้ป่วยภาวะ unstable angina และกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ non-Q-wave	การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ STEMI
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	พบบ่อยมาก: ภาวะเลือดออก ^a พบน้อย: มีเลือดออกบริเวณอวัยวะที่อยู่หลังเยื่อช่องท้อง (Peritoneum)	พบบ่อย: ภาวะเลือดออก ^a	พบบ่อยมาก: ภาวะเลือดออก ^a พบไม่บ่อย: มีเลือดออกในสมอง (intracranial), มีเลือดออกบริเวณอวัยวะที่อยู่หลังเยื่อช่องท้อง (Peritoneum)	พบบ่อย ^b ภาวะเลือดออก	พบบ่อย: ภาวะเลือดออก ^a พบน้อย: มีเลือดออกบริเวณอวัยวะที่อยู่หลังเยื่อช่องท้อง (Peritoneum)	พบบ่อย: ภาวะเลือดออก ^a พบไม่บ่อย: มีเลือดออกในสมอง (intracranial), มีเลือดออกบริเวณอวัยวะที่อยู่หลังเยื่อช่องท้อง (Peritoneum)

^a เช่น มีก้อนเลือดคั่ง (haematoma), รอยช้ำเขียว (ecchymosis) มากขึ้นที่บริเวณที่ฉีดยา, บาดแผลมีก้อนเลือดคั่ง, ปัสสาวะเป็นเลือด, เลือดกำเดาไหล และเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้

^b: ความถี่เป็นไปตามการศึกษาย้อนหลังของผู้ป่วย 3526 ราย

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะเกล็ดเลือดสูง (ดูหัวข้อ 4.4 การตรวจติดตามจำนวนเกล็ดเลือด)

อวัยวะ (MedDRA system organ class)	การป้องกันในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด	การป้องกันในผู้ป่วยอายุรกรรม	รักษาภาวะDVT ที่พบหรือไม่พบ PE ร่วมด้วย	การขยายการรักษาของ DVT และ PE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรครยังคงดำเนินอยู่	การรักษาผู้ป่วยภาวะ unstable angina และกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ non-Q-wave	การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ STEMI

ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง	พบบ่อยมาก: ภาวะเกล็ดเลือดสูง ^c พบบ่อย: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	พบไม่บ่อย: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	พบบ่อยมาก: ภาวะเกล็ดเลือดสูง ^c พบบ่อย: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	ไม่ทราบความถี่: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	พบไม่บ่อย: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	พบบ่อย: ภาวะเกล็ดเลือดสูง ^c ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ พบน้อยมาก: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เนื่องจากภูมิแพ้ที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกัน
---	--	------------------------------	--	-----------------------------------	------------------------------	--

^c จำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น > 400 G/L

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องทางคลินิก

ปฏิกิริยาเหล่านี้แสดงไว้ทางด้านล่าง โดยแบ่งตามข้อบ่งใช้, ระบบอวัยวะ, แบ่งกลุ่มตามความถี่ของการเกิด และการลดระดับความรุนแรง

อวัยวะ (MedDRA system organ class)	ข้อบ่งใช้ทั้งหมด
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน	พบบ่อย: ปฏิกิริยาภูมิแพ้ พบน้อย: ปฏิกิริยาแพ้ยาแบบ anaphylactic/ anaphylactoid (ดูประสบการณ์หลังออกจำหน่ายสู่ท้องตลาด)
ความผิดปกติทางตับและน้ำดี	พบบ่อยมาก: ระดับเอนไซม์ในตับสูงขึ้น (ส่วนใหญ่คือเอนไซม์ Transaminases ^{**})
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง	พบบ่อย: ผื่นลมพิษ, คัน, ผื่นแดง (erythema) พบไม่บ่อย: ผิวหนังอักเสบที่มีตุ่มน้ำพอง (bullous dermatitis)
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ฉีดยา	พบบ่อย: เลือดคั่งบริเวณที่ฉีด, ปวดบริเวณที่ฉีด, ปฏิกิริยาอื่นๆ บริเวณที่ฉีด* พบไม่บ่อย: ระคายเคืองเฉพาะที่, ผิวหนังตายบริเวณที่ฉีด
การตรวจจ่างกาย	พบน้อย: ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)

* เช่น บวมบริเวณที่ฉีด, เลือดออก, ภาวะภูมิแพ้, การอักเสบ, เป็นก้อน, ปวดหรือมีปฏิกิริยา

** ระดับเอนไซม์ Transaminases > 3 เท่าของระดับสูงสุดปกติ

ประสบการณ์หลังออกจำหน่ายสู่ท้องตลาด

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้ถูกพบระหว่างการใช้ยา Clexane ภายหลังจากได้รับอนุมัติ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้มาจากการรายงานโดยความสมัครใจ (Spontaneous) ดังนั้นจึงไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถคาดคะเนจากข้อมูลที่มีระบุได้)

- ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน
 - ปฏิกิริยาการแพ้ยาชนิดanaphylactic และanaphylactoid รวมถึงอาการช็อก
- ความผิดปกติทางระบบประสาท
 - ปวดศีรษะ
- ความผิดปกติทางหลอดเลือด
 - มีรายงานการเกิดก้อนเลือดคั่งบริเวณไขสันหลัง (หรือ neuraxial hematoma) ซึ่งเกิดขึ้นพร้อมกับการได้รับยาอื่นนอกซากรูติน โซเดียม และการให้ยาชาในช่องไขสันหลังและเหนือช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง หรือการเจาะไขสันหลัง ปฏิกิริยาเหล่านี้ทำให้เกิดการบาดเจ็บทางระบบประสาทในระดับที่ไม่คงที่ รวมถึงเป็นอัมพาตในระยะเวลายาวนานหรือถาวร (ดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้-การให้ยาชาในช่องไขสันหลังและเหนือช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง)
- ความผิดปกติทางระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง
 - ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก
 - มีกรณีที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำเนื่องจากภูมิแพ้ที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันร่วมกับการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน; การเกิดลิ่มเลือดอุดตันส่วนหนึ่งจะมีความซับซ้อนเนื่องจากอวัยวะตาย (organ infraction) หรือแขนขาขาดเลือด (limb ischaemia) (ดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้-การติดตามจำนวนเกล็ดเลือด)
 - ภาวะที่โลหิตมี eosinophil มากผิดปกติ
- ความผิดปกติทางผิวหนังและใต้ผิวหนัง
 - หลอดเลือดที่ผิวหนังอักเสบ, ผิวหนังตาย ซึ่งมักจะเกิดบริเวณที่ฉีดยา (เหตุการณ์เหล่านี้มักจะเกิดจากจุดเลือดออกใต้ผิวหนัง (purpura) หรือ ผิวหนังอักเสบเป็นปื้นแดง (erythematous plaques), การแทรกซึมและความเจ็บปวด ดังนั้นต้องหยุดการรักษาด้วยอินอกซาพาริน โซเดียม
 - เกิดก้อนขนาดใหญ่ (nodules) บริเวณที่ฉีด (เกิดการอักเสบที่ nodule ซึ่งไม่ใช่ก้อนซีสที่มีอินอกซาพาริน) อาการนี้จะดีขึ้นใน 2-3 วัน ไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษา
 - ผม่วง
- ความผิดปกติทางตับ น้ำดี และท่อน้ำดี
 - การบาดเจ็บของเซลล์ตับ
 - การบาดเจ็บของตับเนื่องจากน้ำดีคั่ง
- ความผิดปกติของส่วนที่ติดกันระหว่างกระดูกกับกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน
 - ภาวะกระดูกพรุนจากการรักษาเป็นระยะเวลานาน (มากกว่า 3 เดือน)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการและอาการแสดง

การได้รับยาอื่นนอกซาฟาริน โซเดียม เกินขนาดอย่างไม่ตั้งใจ หลังจากให้ยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ, extracorporeal หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง อาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากเลือดออกได้ เมื่อให้ยาขนาดสูงโดยวิธีรับประทาน การดูดซึมอื่นนอกซาฟาริน โซเดียมจะไม่น่าจะเกิดขึ้น

การจัดการ

ยาต้านพิษและการรักษา

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเลือดออก สามารถแก้ไขได้โดยให้ protamine sulfate แก่ผู้ป่วย การพิจารณาให้ยาขึ้นกับปัจจัยดังนี้

- ขนาดยานั้นยังต่ำกว่าขนาดที่ทำให้เกิดพิษของเฮพารินชนิด unfractionated
- จากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (โดยเฉพาะอาการ Anaphylactic shock) ควรพิจารณาถึงสัดส่วนความสำคัญระหว่าง ประโยชน์/ความเสี่ยง ของ protamine sulfate การ Neutralized สามารถทำได้โดยการฉีดยา protamine (sulfate หรือ hydrochloride) เข้าทางหลอดเลือดดำซ้ำๆ

ขนาดยา protamine พิจารณาจาก

- ขนาดยาเฮพารินที่ผู้ป่วยได้รับ (ขนาดยา protamine 100 anti-heparin หน่วย สามารถต้านฤทธิ์ของยา เฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ได้ 100 anti-Xa) หากผู้ป่วยได้รับยาอื่นนอกซาฟารินภายในเวลาไม่เกิน 8 ชั่วโมง
- เวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาเฮพาริน:
 - หากผู้ป่วยได้รับยาอื่นนอกซาฟารินเกิน 8 ชั่วโมง หรือเมื่อพิจารณาแล้วว่าควรให้ protamine ซ้ำเป็นครั้งที่สอง โดยให้ protamine 50 anti-heparin หน่วย เพื่อให้ต้านฤทธิ์ของยาอื่นนอกซาฟาริน โซเดียม 100 anti-Xa IU
 - หากผู้ป่วยได้รับยาอื่นนอกซาฟารินไปแล้วนานเกินกว่า 12 ชั่วโมง ไม่จำเป็นต้องได้รับ protamine คำแนะนำนี้สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติที่ได้รับยาต่อเนื่องกัน

อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ของ anti-Xa ไม่สามารถที่จะ neutralized ได้ทั้งหมด (มากที่สุดประมาณ 60%) และอาจจะ neutralized ได้เพียงชั่วคราว เนื่องจากการดูดซึมและเภสัชจลนศาสตร์ของเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำเอง ดังนั้นจึงอาจแบ่งขนาดยาที่คำนวณได้ โดยอาจแบ่งให้เป็น 2-4 ครั้ง และให้ คลอบคลุม 24 ชั่วโมง

โดยหลักการแล้ว ไม่มีอาการรุนแรงเกิดขึ้นหลังจากได้รับเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในขนาดสูงโดยการรับประทาน (ไม่มีรายงาน) เนื่องจากยาถูกดูดซึมในกระเพาะอาหารและลำไส้ได้น้อยมาก

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ATC code: B01 AB05: Antithrombotic agents; heparin group

อินอกซาพาริน เป็นยาในกลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low-molecular weight heparin) ซึ่งฤทธิ์ด้านการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (antithrombotic) และฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ของเฮพาริน สามารถแยกจากกันโดยดูจากฤทธิ์ anti-Xa ที่มากกว่า anti-IIa หรือฤทธิ์ในการต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombin) สำหรับอินอกซาพาริน สัดส่วนระหว่างฤทธิ์ทั้งสองนี้คิดเป็น 3.6 ฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้เกิดผ่าน anti-thrombin III (ATIII) ซึ่งส่งผลให้เกิดฤทธิ์ต้านการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในมนุษย์

นอกเหนือจากฤทธิ์ anti-Xa/IIa แล้ว ยังมีการระบุคุณสมบัติการต้านการเกิดลิ่มเลือดอุดตันและการต้านการอักเสบของอินอกซาพารินในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย เช่นเดียวกับ non-clinical models รวมถึงการยับยั้ง ATIII อิสระของ factor ของการรวมกลุ่มของเลือดอื่นๆ เช่น factor VIIa, การเหนี่ยวนำการปลดปล่อย endogenous Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) และการลดการปลดปล่อย von Willebrand factor (vWF) จาก endothelium ของเส้นเลือดเข้าไปในระบบไหลเวียนเลือด factor เหล่านี้ทราบกันดีว่ามีส่วนทำให้เกิดฤทธิ์ต้านการเกิดลิ่มเลือดอุดตันทั้งหมดของอินอกซาพาริน

การใช้ในขนาดป้องกัน ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ aPTT อย่างมีนัยสำคัญ

การใช้ในขนาดที่ให้ผลในการรักษา ระดับ aPTT อาจ prolong ไปถึง 1.5–2.2 เท่าจากระดับควบคุมปกติ ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงผลในการต้านการเกิดลิ่มเลือด

การรักษาแบบป้องกัน (prophylactic treatment) ในการเกิด venous thromboembolism ในผู้ป่วยผู้มีภาวะเลือดออกจากการเกิดภาวะเฉียบพลันทางการแพทย์

ในการศึกษา Medenox ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled study ที่ศึกษาการเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ อินอกซาพาริน 2,000 anti-Xa IU/0.2 ml (20 mg/0.2 ml) และอินอกซาพาริน 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) ในการป้องกัน venous thromboembolism ทำการศึกษาโดยการให้ยา หรือ ยาหลอกวันละครั้งเป็นเวลา 6-14 วัน ในผู้ป่วย 1,102 คน ในผู้ป่วยผู้มีภาวะเลือดออก จากการเกิดภาวะเฉียบพลันทางการแพทย์ที่เกิดขึ้นภายในช่วง 3 วัน และผู้มีความเสี่ยงปานกลางของ venous thromboembolism ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปีและมีภาวะหัวใจวาย (NYHA class III or IV), ภาวะระบบหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน หรือมีระบบหายใจทำงานไม่เพียงพอ เรื้อรัง, ภาวะการติดเชื้อมาก่อนหรือโรคเกี่ยวกับข้อรูมาติกส์โดยเฉียบพลันโดยมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องอย่างใดอย่างหนึ่งกับโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ, ภาวะอ้วน, เส้นเลือดอุดตัน, การรักษาโดยการให้ ฮอร์โมน, ระบบหัวใจหรือการหายใจล้มเหลวอย่างเรื้อรัง

ผู้ป่วยอายุรกรรมที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบเฉียบพลัน, โรคหัวใจที่เกิดจากหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หรือโรคเกี่ยวกับลิ้นหัวใจ ที่ต้องการการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ หรือผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือด (stroke) ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ไม่ถูกรวมในการศึกษานี้)

ปัจจัยหลักทางประสิทธิภาพอยู่ที่การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในวันที่ 10 ของการทำการรักษา (± 4); วันโดยแบ่งเป็น

- เกิดรายงานลิ่มเลือดดำอุดตันหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) จากการตรวจโดยวิธี venography (83.4% ของจำนวนผู้ป่วยที่ทำการประเมิน) หรือโดยวิธี Doppler ultrasound (16.6% จำนวนผู้ป่วยที่ทำการประเมิน) ในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดดำอุดตันที่มีอาการเกิดขึ้น
- เส้นเลือดที่ปอดอุดตันที่มีอาการที่ไม่ร้ายแรงถึงชีวิตโดยการตรวจโดยวิธี pulmonary angiography หรือ spiral CT,
- หรือเส้นเลือดที่ปอดอุดตันที่ร้ายแรงถึงชีวิต

พบว่าการลดภาวะ venous thromboembolic events อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ทำการประเมิน 866 คนในวันที่ 10 ของการทำการรักษา (± 4 วัน); ในผู้ป่วยที่ได้รับ Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) 16/291 คน (5.5%) เทียบกับ 43/288 คน (14.9%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ($p=0.0002$) โดยส่วนใหญ่เนื่องมาจากการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของการเกิดอุบัติเหตุการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) ทั้งชนิด proximal และ distal เช่น 16/291 (5.5%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) เมื่อเทียบกับ 41/288 (14.2%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p=0.0004$) โดยเป็นการเกิดลิ่มเลือดดำอุดตันหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) ที่ไม่แสดงอาการ (มี 6 รายที่แสดงอาการ) ผลดีที่ได้มีนัยยาวนาน 3 เดือน

59% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml (40 mg/0.4 ml) มีปัญหาของการเคลื่อนที่ (> 10 เมตร) ในระหว่างการรักษา

ข้อมูลความปลอดภัย พบการเกิด hematomas หรือ ecchymoses ขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. ตรงบริเวณที่ได้รับยาในกลุ่มที่ได้รับ Clexane 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml/วัน (40 mg/วัน) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษานี้ ไม่พบว่าประสิทธิผลในการใช้ยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง Clexane 2,000 anti-Xa IU/0.2 ml (20 mg/0.2 ml) และยาหลอก

การรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation โดยให้ร่วมกับ thrombolytic agent ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการทำหัตถการใส่สายสวน (บอลลูน) ได้

ในการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่แบบหลายศูนย์ ในผู้ป่วย 20,479 รายที่ป่วยด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชนิด ST-segment elevation และได้รับการรักษาโดยการสลายลิ่มเลือด ถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มเพื่อรับยาอื่นนอกสาพารินขนาด 3,000 anti-Xa IU โดยให้แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วยขนาด 100 anti-Xa IU ต่อ กิโลกรัม โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทันที หลังจากนั้นจะให้ในขนาด 100 anti-Xa IU ต่อ กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง หรือเฮพารินแบบ unfractionated โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 60 IU ต่อ กิโลกรัม (ขนาดสูงสุดที่ให้ได้ 4,000 IU) ตามด้วยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำตามขนาดที่ปรับตาม aPTT

การให้อื่นนอกสาพารินแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะนำไปจนกว่าผู้ป่วยจะออกจากโรงพยาบาล หรือจนครบระยะเวลาของการรักษาสูงสุดคือ 8 วัน (มี 75% มีระยะเวลาในการใช้ยาเพียง 6 วัน) ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยได้รับยาเฮพารินเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง (89.5% ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา 36 ชั่วโมงหรือมากกว่า) ผู้ป่วยทุกรายยังได้รับยาแอสไพริน อย่างน้อย 30 วัน ในผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีหรือมากกว่า จะมีการปรับขนาดยาอื่นนอกสาพาริน ดังนี้: 75 IU ต่อ กิโลกรัม ให้แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 12 ชั่วโมง โดยไม่ต้องมีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเข็มแรก

ขณะที่มีการทำการศึกษา ผู้ป่วย 4,716 ราย (23%) ที่ผ่านการทำการหัตถการใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจ และได้รับยาสลายลิ่มเลือด ขณะที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยจะไม่ได้รับยาใดเพิ่มเติมหากก่อนเข้ารับการผ่าตัด 8 ชั่วโมงได้รับยาอื่นนอกสาพารินโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังแล้ว หรือได้รับยาอื่นนอกสาพารินในฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 30 IU ต่อ กิโลกรัม หลังจากที่ได้รับเข็มแรกแล้วก่อนทำบอลลูน (balloon inflation) นานกว่า 8 ชั่วโมง

อื่นนอกสาพารินสามารถ ลดอุบัติการณ์การเกิดผลลัพธ์หลักที่ศึกษาได้ (การเกิดเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และอัตราการตายภายใน 30 วันหลังจากเข้าร่วมการศึกษา: 9.9% ในกลุ่มที่ใช้ยาอื่นนอกสาพาริน และ 12% ในกลุ่มที่ใช้ยาเฮพารินแบบ Unfractionated (มีความเสี่ยงถดถอยสัมพัทธ์ (Relative risk reduction) เป็น 17%; $p < 0.001$)) อุบัติการณ์ของการเกิดเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในกลุ่มที่ใช้ อื่นนอกสาพารินน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (3.4% VS 5%, $p < 0.001$, Relative risk reduction 31%) อุบัติการณ์ของการเสียชีวิตในกลุ่มที่ใช้ยาอื่นนอกสาพารินน้อยกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญในทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเฮพารินชนิด unfractionated (6.9% VS 7.5%, $p = 0.11$)

ประโยชน์ของยาอื่นนอกสาพารินในแง่ของการลดอุบัติการณ์ของการเกิดผลลัพธ์หลัก ให้ผลตรงกัน โดยไม่คำนึงถึงกลุ่มย่อยๆ: อายุ เพศ ตำแหน่งของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด มีประวัติโรคเบาหวาน หรือโรค

กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ชนิดของยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้ และช่วงห่างของเวลาที่เริ่มเกิดอาการทางคลินิกถึงเวลาที่เริ่มได้รับการรักษา

อินออกซาพาริน ให้ผลลัพธ์ในการรักษาดีกว่าเมื่อเทียบกับยาเฮพารินชนิด unfractionated ในแง่ของผลลัพธ์หลัก ทั้งในผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการบำบัดการใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจ ภายใน 30 วันหลังเข้าร่วมการศึกษา (10.8% VS 13.9%, relative risk ลดลง 23%) และในผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำหัตถการใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจ (9.7% VS 11.4%, relative risk ลดลง 15%)

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในช่วง 30 วันในกลุ่มที่ใช้ยาอินออกซาพาริน (2.1%) สูงกว่ามากอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเฮพาริน (1.4%) และยังพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของกลุ่มที่ใช้ยาอินออกซาพาริน (0.5%) สูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยาเฮพาริน (0.1%) ขณะที่อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (Intracranial bleeding) ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม (0.8% ในกลุ่มที่ใช้ยาอินออกซาพาริน เทียบกับ 0.7% ในกลุ่มที่ใช้ยาเฮพาริน)

การวิเคราะห์ข้อมูลของเกณฑ์การวัดผลลัพธ์ต่างๆของการศึกษาในกลุ่มของยาอินออกซาพารินเหนือกว่ากลุ่มเฮพารินชนิด unfractionated อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) และมีค่า relative risk reduction 14% ไปทางยาอินออกซาพาริน (11.0% VS 12.8%) สำหรับเกณฑ์ที่ประกอบด้วยการเสียชีวิต การเกิดเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (ตามเกณฑ์ TIMI) ภายใน 30 วัน และ RRR = 17% (10.1% VS 12.2%) สำหรับเกณฑ์ที่ประกอบด้วยการเสียชีวิต การเกิดเป็นซ้ำของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง ภายใน 30 วัน

ประโยชน์ของอินออกซาพารินที่มีต่อผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) ที่พบระหว่าง 30 วันแรก ยังคงอยู่เกิน 12 เดือนของระยะติดตามผล

การขยายการรักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (Deep vein thrombosis) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (Pulmonary embolism) และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่โรคมะเร็งที่โรคมะเร็งยังคงดำเนินอยู่

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีผู้ป่วยจำนวนจำกัดนั้นพบว่าอัตราการเกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตัน (VTE) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินออกซาพารินที่ให้วันละครั้งหรือวันละสองครั้งเป็นระยะเวลา 3 ถึง 6 เดือนนั้นเทียบเท่ากับการรักษาด้วยยาฮาร์พาริน

มีการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาตามการใช้จริงในกลุ่มการรักษาของผู้ป่วยจำนวน 4,451 รายที่มีภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันที่ยังคงแสดงอาการอยู่และที่เป็นโรคมะเร็งที่โรคยังคงดำเนินอยู่จากฐานข้อมูลนานาชาติ RIETE ของผู้ป่วยที่มีภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันและสภาวะลิ้มเลือดอุดตันอื่นๆ มีผู้ป่วยจำนวน 3,526 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นระยะเวลาสูงสุด 6 เดือนและมีผู้ป่วยจำนวน 925 รายที่ได้รับยาทินซาพารินหรือยาเดลทีพารินชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 3,526 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง มีผู้ป่วยจำนวน 891 รายที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดยา 1.5 มก./กก. วันละครั้งเมื่อสำหรับใช้เป็นการรักษาเมื่อเริ่มต้นและการรักษาส่วนต่อขยายเป็นระยะเวลาสูงสุด 6 เดือน (วันละครั้ง) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 1,854 รายที่ได้รับแผนการรักษาด้วยขนาดยา 1.0 มก./กก. วันละสองครั้งและการรักษาส่วนต่อขยายเป็นระยะเวลาสูงสุด 6 เดือน (วันละสองครั้ง) และมีผู้ป่วยจำนวน 687 รายที่ได้รับยาในขนาด 1.0 มก./กก. วันละสองครั้งเป็นการรักษาเมื่อเริ่มต้นตามด้วยขนาดยา 1.5 มก./กก. วันละครั้ง (วันละสองครั้ง-วันละครั้ง) เป็นการรักษาส่วนต่อขยายเป็นระยะเวลาสูงสุด 6 เดือน ค่าเฉลี่ยและค่ากลางของระยะเวลาการรักษาจนกว่าจะต้องมีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาคือ 17 วันและ 8 วันตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างของอัตราการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่ม (ดูข้อมูลในตาราง) และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้สำหรับความไม่ด้อยกว่าที่ 1.5 (เอชอาร์ ซึ่งมีการปรับค่าโดยใช้ตัวแปรร่วมที่เกี่ยวข้อง 0.817 ที่ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95: 0.499-1.336) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มการรักษาจำนวนสองกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่สำคัญ (ที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตและที่ไม่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต) และต่อการเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดๆ (ดูข้อมูลในตาราง)

ผลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการศึกษาวิจัย RIETECAT

ผล	อินอกซาพาริน n=3526	เฮพารินโมเลกุลเล็กชนิดอื่น ๆ n=925	อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายที่มีการปรับค่าระหว่าง อินอกซาพาริน/เฮพารินโมเลกุลเล็กชนิดอื่น ๆ [ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95]
การกลับเป็นซ้ำของภาวะ	70 (2.0%)	23 (2.5%)	0.817, [0.499-1.336]

ล้มเลือดใน หลอดเลือด ดำอุดตัน			
การมี เลือดออกที่ สำคัญ	111 (3.1%)	18 (1.9%)	1.522, [0.899-2.577]
การมี เลือดออกที่ ไม่สำคัญ	87 (2.5%)	24 (2.6%)	0.881, [0.550-1.410]
การเสียชีวิต โดยรวม	666 (18.9%)	157 (17.0%)	0.974, [0.813-1.165]

ข้อมูลโดยรวมของผลต่อแผนการรักษาที่ใช้การศึกษาวิจัย RIETECAT ในผู้ที่ได้รับการรักษาครบถ้วนนาน 6 เดือนจะแสดงไว้ด้านล่างนี้:

ผลการรักษาที่ 6 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบ 6 เดือนจากการได้รับแผนการรักษาที่แตกต่างกัน

ผล N (ร้อยละ) (ช่วงความ เชื่อมั่นที่ร้อยละ 95)	อินออกซาพาริน ทุกแผนการ รักษา N=1432	อินออกซาพาริน ทุกแผนการรักษา					เดลเทพาริน และทินซาพาริน N=428
		อินออกซาพาริน วันละครั้ง N=444	อินออกซาพาริน วันละสองครั้ง N=529	อินออกซาพาริน จากวันละสอง ครั้งเป็นวันละ ครั้ง N=406	อินออกซาพาริน จากวันละครั้ง เป็นวันละสอง ครั้ง N=14	อินออกซาพาริน เปลี่ยนแผนการ รักษามากกว่า หนึ่งครั้ง N=39	
การกลับเป็นซ้ำ ของภาวะล้ม เลือดในหลอด เลือดดำอุดตัน	70 (4.9%) (3.8%-6.0%)	33 (7.4%) (5.0%-9.9%)	22 (4.2%) (2.5%-5.9%)	10 (2.5%) (0.9%-4.0%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	23 (5.4%) (3.2%-7.5%)
การมีเลือดออกที่ สำคัญ	111 (7.8%) (6.4%-9.1%)	31 (7.0%) (4.6%-9.4%)	52 (9.8%) (7.3%-12.4%)	21 (5.2%) (3.0%-7.3%)	1 (7.1%)	6 (15.4%)	18 (4.2%) (2.3%-6.1%)

(ที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตและที่ไม่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต)					(0%-22.6%)	(3.5%-27.2%)	
ภาวะเลือดออกที่ไม่สำคัญแต่มีย้ำสำคัญทางคลินิก	87 (6.1%) (4.8%-7.3%)	26 (5.9%) (3.7%-8.0%)	33 (6.2%) (4.2%-8.3%)	23 (5.7%) (3.4%-7.9%)	1 (7.1%) (0%-22.6%)	4 (10.3%) (0.3%-20.2%)	24 (5.6%) (3.4%-7.8%)
การเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดๆ	666 (46.5%) (43.9%- 49.1%)	175 (39.4%) (34.9%-44.0%)	323 (61.1%) (56.9%-65.2%)	146 (36.0%) (31.3%-40.6%)	6 (42.9%) (13.2%-72.5%)	16 (41.0%) (24.9%-57.2%)	157 (36.7%) (32.1%-41.3%)
PE ที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตหรือการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการมีเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต	48 (3.4%) (2.4%-4.3%)	7 (1.6%) (0.4%-2.7%)	35 (6.6%) (4.5%-8.7%)	5 (1.2%) (0.2%-2.3%)	0 (0%) -	1 (2.6%) (0%-7.8%)	11 (2.6%) (1.1%-4.1%)

*ข้อมูลทั้งหมดที่มีช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

OD: วันละครั้ง, BID: วันละสองครั้ง, BID to OD: วันละสองครั้ง-วันละครั้ง, OD to BID: วันละครั้ง-วันละสองครั้ง

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอินอกซาพาริน มีการประเมินภายใต้เวลาของการเกิดฤทธิ์ anti-Xa และฤทธิ์ anti-IIa เมื่อใช้ยาตามขนาดที่แนะนำ (วิธี amidolytic method) โดยมีการทดสอบทั้งแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งเดียว และการให้ต่อเนื่องแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว

การทดสอบชีวสมมูล

การให้ยาด้วยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังสามารถที่จะดูดซึมได้ทันที (เกือบจะ 100%) โดยมีระดับสูงสุดในพลาสมาที่เวลา 3-4 ชั่วโมงหลังจากให้ยา (ซึ่งวัดในรูป anti-Xa IU) เป็น 0.18 ± 0.04 (หลังจากให้ยาในขนาด 2,000 anti-Xa IU), 0.43 ± 0.11 (หลังจากให้ยา 4,000 anti-Xa IU) ในขนาดที่ให้เพื่อป้องกัน และ 1.01 ± 0.14 (หลังจากให้ในขนาด 10,000 anti-Xa IU) ในขนาดที่ให้เพื่อรักษา

การฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 3,000 anti-Xa IU ตามด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 100 anti-Xa IU ต่อ กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จะวัดระดับ anti-Xa สูงสุดได้ 1.16 IU ต่อ มิลลิลิตร (n=16) และ 88% จะเข้าสู่ระดับคงที่ในเลือด โดยระดับยาจะเข้าสู่สภาวะคงที่ในเลือดจะใช้เวลา 2 วัน

เภสัชจลนศาสตร์ของยาอินออกซาพารินเป็นแบบเส้นตรง (linear) เมื่อให้ตามขนาดการใช้ยาที่แนะนำ ความแปรปรวนของพารามิเตอร์ในผู้ป่วยแต่ละราย และในผู้ป่วยทุกรายต่ำ หลังจากที่มีการฉีดเข้าใต้ผิวหนังแบบต่อเนื่องในขนาด 4,000 anti-Xa IU วันละครั้ง ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าระดับยาในเลือดเข้าสู่สภาวะคงที่เมื่อได้รับยาไปแล้ว 2 วัน โดยค่าเฉลี่ยของระดับยาอินออกซาพารินที่วัดได้ในวันที่ 2 สูงกว่าในวันแรก 15% เมื่อให้ยาแบบให้ครั้งเดียว

ฤทธิ์ของยาอินออกซาพารินเมื่อที่สภาวะคงที่ที่สามารถทำนายได้หลังจากให้ยาครั้งแรก (single dose pharmacokinetics) หลังจากที่มีการฉีดยาอินออกซาพารินเข้าใต้ผิวหนังซ้ำในขนาด 100 anti-Xa IU ต่อ กิโลกรัม วันละสองครั้ง ระดับยาจะเข้าสู่สภาวะคงที่ในวันที่ 3 และวันที่ 4 โดยมีระดับยาในเลือดที่วัดได้สูงขึ้น 65% จากการวัดครั้งแรก โดยมีค่าสูงสุดและค่าต่ำสุดของ anti-Xa activity เป็น 1.2 และ 0.52 anti-Xa IU ต่อ มิลลิลิตร ตามลำดับ โดยเป็นค่าที่ได้จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอินออกซาพาริน โซเดียม ซึ่งความแตกต่างของการเข้าสู่สภาวะคงที่นี้สามารถทำนายได้ และอยู่ในช่วงที่คาดการณ์ไว้ ระดับของ anti-IIa activity ในพลาสมาหลังจากให้ยาด้วยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะน้อยกว่า anti-Xa activity ประมาณ 10 เท่า โดยค่าเฉลี่ยสูงสุดของ anti-IIa activity จะเกิดขึ้น 3-4 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และจะมีระดับ 0.13 anti-IIa IU ต่อ มิลลิลิตร หลังจากมีการให้ยาต่อเนื่องในขนาด 100 anti-Xa IU ต่อ กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง

ยังไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาอินออกซาพารินและยาละลายลิ่มเลือดเมื่อได้รับร่วมกัน

การกระจายตัวของยา (Distribution)

ปริมาตรการกระจายตัวของยาอินออกซาพาริน anti-Xa activity คิดเป็น 5 ลิตรและกระจายตัวได้ดีในเลือด

การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

ยาอินออกซาพารินถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก (desulfation, depolymerization)

การกำจัดยา (Elimination)

ในการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่าค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity ของยาเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ สูงกว่าในยาเฮพารินชนิด unfractionated ซึ่งยาอินออกซาพารินยับยั้งไม่ให้เกิดการกำจัดยาในระยะแรก ค่าครึ่งชีวิตของยาอินออกซาพารินจึงมีค่าประมาณ 4 ชั่วโมงหลังฉีดเข้าใต้ผิวหนังเข็มแรก และเพิ่มขึ้นเป็น 7 ชั่วโมงหลังจากให้ยาต่อเนื่อง สำหรับ เฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ นั้น anti-IIa activity ในพลาสมาจะลดลงเร็วกว่า anti-Xa activity โดยยาอินออกซาพารินและเมตาบอไลต์จะถูกกำจัดออกทางไต (nonsaturable mechanism) และผ่านทางน้ำดี ความสามารถในการกำจัด anti-Xa activity ออกทางไตมีค่าประมาณ 10% ของขนาดยาที่ได้รับ และการกำจัดยาออกทางไตในรูปของสารประกอบที่ออกฤทธิ์และไม่ออกฤทธิ์คิดเป็น 40% ของขนาดยาที่ได้รับ

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

ผู้ป่วยสูงอายุ

เนื่องจากสภาวะการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเสื่อมสภาพไปตามอายุ จึงส่งผลให้การกำจัดยาออกทางไตลดลง ซึ่งจะไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาหรือเลือนระยะห่างของการให้ยา หากผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ใช้เพื่อเป็นการป้องกันโรค ตราบใดที่สภาวะการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังสามารถทำงานได้ในขอบเขตที่ยอมรับได้ เช่น มีการเสื่อมเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการประเมินสภาวะการทำงานของไตในผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีอายุมากกว่า 7 ปีโดยใช้สมการของ Crockcoft ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (ดูใน *คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา*)

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเล็กน้อยถึงปานกลาง (ได้แก่ creatinine clearance > 30 มิลลิตรต่อนาที)

ในผู้ป่วยบางรายที่จำเป็น อาจต้องมีการตรวจติดตามระดับของ anti-factor Xa activity เพื่อป้องกันการได้รับยาเกินขนาด เมื่อผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ใช้เพื่อการรักษา (ดู *คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา*)

พบความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงระหว่าง anti-Xa plasma clearance และ creatinine clearance ที่ steady-state ซึ่งบ่งชี้ว่าการกำจัดยาอื่นนอกซาวารินโซเดียมลดลงในผู้ป่วยที่มีหน้าที่การทำงานของไตลดลง ระดับของ anti-Xa ที่ steady-state ซึ่งดูได้จาก AUC เพิ่มขึ้นอย่างมีขอบเขตในผู้ที่การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (creatinine clearance 50-80 มิลลิตร/นาที) และปานกลาง (creatinine clearance 30-50 มิลลิตร/นาที) หลังจากให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังต่อเนื่อง 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance < 30 มิลลิตร/นาที) ค่า AUC ที่ steady-state เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ 65% โดยเฉลี่ยหลังจากให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังต่อเนื่อง 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง (ดู *คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา*)

การล้างไต

ให้ยาในกลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำโดยการฉีดผ่านสาย arterial line ของกระบวนการล้างไตในขนาดยาที่เพียงพอที่จะป้องกันการจับกันของเกล็ดเลือด ในเครื่องไตเทียม

โดยทั่วไปค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ยังคงเหมือนเดิม ยกเว้นในกรณีที่ได้รับยาที่มากเกินไป (overdose) หรือในกรณีที่ยาไหลเข้าไปในระบบหมุนเวียนปกติ ซึ่งจะทำให้ค่า anti-Xa สูงขึ้นเพื่อจะหยุดภาวะไตทำงานไม่เพียงพอ

5.3 ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ไม่มีการทำการศึกษาระยะยาวในสัตว์เพื่อที่จะประเมินการก่อมะเร็งของอินอกซาพาริน

อินอกซาพารินไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ในหลอดทดลอง รวมทั้งใน Ames test, การทดสอบการกลายพันธุ์เซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนู (mouse) ที่เกิดขึ้นลูกกลม และการทดสอบการเบี่ยงเบนไปจากปกติของโครโมโซมของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ในมนุษย์ และในสิ่งมีชีวิต มีการทดสอบการเบี่ยงเบนไปจากปกติของโครโมโซมของไขกระดูกในหนู (rat)

พบว่าอินอกซาพารินไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์หรือการสืบพันธุ์ของหนู (rat) ตัวผู้และตัวเมีย ที่ได้รับยามากถึง 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง มีการทำการศึกษาทารกวิรูปในหนู (rat) และกระต่ายที่ตั้งครรภ์ โดยได้รับยาอินอกซาพารินมากถึง 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ไม่พบว่ามีผลที่ทำให้เกิดทารกวิรูปหรือความเป็นพิษต่อตัวอ่อนเนื่องมาจากอินอกซาพาริน

นอกเหนือจากฤทธิ์ด้านการรวมตัวของเกล็ดเลือดของอินอกซาพารินแล้ว ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ในการศึกษาความเป็นพิษทั้งในหนู (rat) และสุนัข ที่ได้รับยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังในสัปดาห์ที่ 13 และในการศึกษาความเป็นพิษทั้งในหนู (rat) และลิง ที่ได้รับยา 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังในสัปดาห์ที่ 26

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

ความไม่เข้ากันของยา

วิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ห้ามผสมกับยาอื่นๆ

วิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (bolus) (สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันแบบ ST-segment elevation (STEMI) เท่านั้น)

อินอกซาพาริน โซเดียมอาจให้ได้อย่างปลอดภัย เมื่อให้ยาร่วมกับ Normal saline solution (0.9%) หรือ 5% Dextrose in water

การเก็บรักษา

เก็บไว้ในที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง

เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

อายุของยา

24 เดือน

ขนาดบรรจุ

- 1 กล่อง บรรจุหลอดแก้วพร้อมฉีดยา หลอดละ
- 2,000 anti-Xa IU (0.2 มิลลิลิตร),
- 4,000 anti-Xa IU (0.4 มิลลิลิตร),
- 6,000 anti-Xa IU (0.6 มิลลิลิตร),
- 8,000 anti-Xa IU (0.8 มิลลิลิตร),
- 10,000 anti-Xa IU (1 มิลลิลิตร)

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย

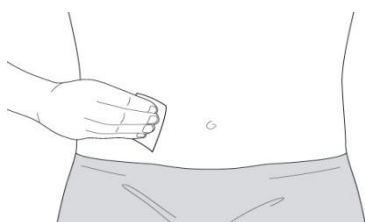
ข้อแนะนำในการใช้หลอดฉีดยาชนิด prefilled syringe ที่มีอุปกรณ์นิรภัย (safety device): วิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ในกรณีที่ท่านต้องฉีดยาด้วยตนเอง บุคลากรทางการแพทย์จะสอนวิธีการฉีดยาให้กับท่านก่อนที่จะออกจากโรงพยาบาล และท่านควรจะทำตามข้อแนะนำนี้อย่างเคร่งครัด หากท่านมีคำถามควรปรึกษานักวิชาการทางการแพทย์เพื่อข้อมูลเพิ่มเติมตามที่ท่านต้องการทราบ การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังอย่างถูกวิธีเป็นสิ่งสำคัญที่จะป้องกันการเกิดอาการปวด และรอยขีดข่วนบริเวณที่ฉีดยา เพื่อป้องกันอุบัติเหตุที่เกิดจากการที่เข็มแทงของเข็มหลังการฉีดยา หลอดฉีดยาบรรจุเสร็จนี้ต้องติดตรึงกับอุปกรณ์นิรภัยอัตโนมัติ (Safety device)

การเตรียมบริเวณที่จะฉีด



บริเวณที่แนะนำให้ฉีด คือ บริเวณไขมันที่อยู่ในส่วนท้องด้านล่าง ควรให้ห่างจากสะดืออย่างน้อย 5 เซนติเมตร ไปทางผนังหน้าท้องด้านข้าง

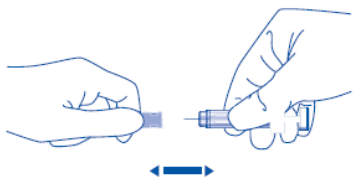


ควรล้างมือให้สะอาดก่อนฉีดยา และทำความสะอาด (ห้ามทำการถู) บริเวณที่จะฉีดด้วยแอลกอฮอล์ โดยฉีดสลับข้างจากตำแหน่งเดิมในการฉีดแต่ละครั้ง

การเตรียม syringe ก่อนฉีด

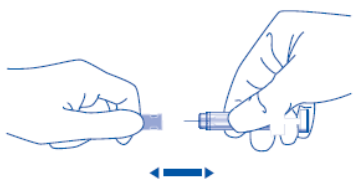
- ตรวจสอบวันหมดอายุที่ฉลากหรือกล่อง: ไม่ควรใช้หากพบว่ายานหมดอายุ
- ตรวจสอบสภาพ syringe ว่าไม่เสียหาย และยาอยู่ในลักษณะใส ไม่มีอนุภาคใดๆ ถ้าหากพบความผิดปกติ ควรเปลี่ยน syringe

การใช้ยาในขนาดเพื่อการป้องกัน (20 และ 40 มิลลิกรัม)



- ถอดฝาออกจากเข็มฉีดยา หากว่ามีปริมาตรหยดของเหลวอยู่บริเวณปลายเข็ม ให้กำจัดหยดของเหลวออกก่อนที่ทำการฉีด โดยตั้งเข็มให้มีลักษณะชี้ลง และเคาะเบาๆ บริเวณ syringe
- Prefilled-syringe อยู่ในสภาพพร้อมใช้งาน ห้ามทำการไล่ฟองอากาศในเข็มฉีดยาก่อนฉีด

การใช้ยาในขนาดเพื่อการรักษา (60, 80 และ 100 มิลลิกรัม)



- ถอดฝาออกจากเข็มฉีดยา
- ปรับปริมาณยาตามขนาดที่จะฉีด (หากจำเป็น): ปริมาณยาที่จะฉีดจะต้องปรับขนาดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ดังนั้นควรที่จะทิ้งปริมาตรที่เกินก่อนทำการฉีด โดยทำการคว่ำเข็มฉีดยาลง (เพื่อที่จะให้

ฟองอากาศอยู่ใน syringe) และทำการกำจัดปริมาณยาส่วนเกินลงในภาชนะที่เหมาะสม

หมายเหตุ: ถ้าปริมาณยาส่วนเกินไม่ได้ถูกกำจัดทิ้งก่อนทำการฉีด ระบบนิรภัยของอุปกรณ์นิรภัย จะไม่สามารถทำงานเมื่อสิ้นสุดการฉีดยา

ในกรณีที่ไม่ต้องการปรับปริมาตรที่เกิน Prefilled syringe จะอยู่ในสภาพพร้อมใช้งาน ห้ามทำการไล่ฟองอากาศในเข็มฉีดยาก่อนทำการฉีด

ในกรณีที่มีปริมาตรหยดของเหลวอยู่บริเวณปลายเข็ม ให้กำจัดปริมาตรหยดของเหลวออกก่อนที่จะทำการฉีด โดยตั้งเข็มให้มีลักษณะชี้ลง และเคาะเบาๆ บริเวณ syringe

การให้ยาด้วยวิธีการฉีด (ทุกขนาดยา: 20,40,60,80 และ 100 มิลลิกรัม)



- เตรียมพร้อมในท่านอน หรือนั่งในท่าที่สบาย ดึงผิวหนังขึ้นมา เป็นก้อนด้วยนิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้



- แทะเข็มในแนวตั้งฉากกับผิวหนังฉีดยาบริเวณผิวหนังที่ดึงขึ้นมา โดยให้ดึงผิวหนังตลอด เวลาขณะเดินยา และทำการฉีดยาจนหมด เข็ม



- ระบบนิรภัยจะถูกทำงานอย่างอัตโนมัติเมื่อ Plunger ถูกกดลงเต็มที่ เพื่อเป็นการป้องกันอันตรายจากการใช้เข็มที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วย
หมายเหตุ: เมื่อ Plunger ถูกกดลงอย่างเต็มที่ระบบนิรภัยจะถูกกระตุ้นให้ทำงาน



- จับเก็บเข็มฉีดยาลงในกล่องทิ้งเข็มที่ใกล้ที่สุดทันที

หากมีข้อสงสัยอื่นโปรดปรึกษาแพทย์

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
นำเข้าโดย: บริษัท ซาโนไฟ-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด, กรุงเทพฯ, ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 10/65 (NB)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาครั้งแรก

30 พฤษภาคม 2543

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

Enoxaparin CCDS เวอร์ชัน 15 (09 ธันวาคม 2564)
