

“麥森艾佛特” 克立生注射劑

Clexane® Injection

衛署藥輸字第022354號
本藥限由醫師使用

1. 品名

CLEXANE 6,000 anti-Xa IU/0.6 ml注射劑
CLEXANE 8,000 anti-Xa IU/0.8 ml注射劑
CLEXANE 10,000 anti-Xa IU/1.0 ml注射劑

2. 組成

本品為低分子量肝素 (LMWH)
主成分: enoxaparin sodium
溶劑: 注射用水
1mg (0.01ml) 的 enoxaparin sodium 約相當於100anti-Xa IU。

3. 劑型

無菌、無熱原的注射劑溶液，裝置於可立即使用之注射器內 (非所有國家皆上市所有的劑量)

4. 臨床特性

4.1 適應症

- 治療深部靜脈血栓症
- 與 aspirin 併用以治療不穩定狹心症及非Q波之急性心肌梗塞。
- 適用於年齡75歲以下，腎功能(Ccr)大於60ml/min的病患，ST-波段升高的急性心肌梗塞，不論患者隨後是否接受冠狀動脈血管成形術，皆可與血栓溶解劑併用。

4.2 用法用量

皮下注射給藥 (ST-波段升高的急性心肌梗塞患者及進行血液透析治療的患者除外，這些患者應施以靜脈注射)。

這份說明僅適用於成人。

本藥物不可以肌肉注射給藥。

- 皮下注射的技巧：

Enoxaparin 的注射劑量應依照病患的體重加以調整，注射前應先丟棄多餘的注射溶液。若注射溶液沒有多餘，則注射前不需先排除注射器內的空氣。

Enoxaparin 應注射於皮下組織，患者以仰臥的姿勢注射較佳。注射部位應交替選擇腹壁的左、右前外側及後外側。

將皮膚以拇指及食指捏起，然後把整支針頭的長度垂直插入皮膚內，不要斜著插入。注射過程中應捏住皮膚皺摺，直到注射完畢為止。

- 靜脈(灌注)注射的技巧僅適用於治療ST-波段升高的急性心肌梗塞：

Enoxaparin sodium 應經由靜脈留置管給藥。本藥物不可與其他藥物混合或同時注射。為了避免 enoxaparin sodium 與其他藥物混合之可能性，靜脈注射管路在 enoxaparin sodium 注射前或注射後，應以足量的生理食鹽水或葡萄糖溶液沖洗以清除藥物。Enoxaparin sodium 可以安全地與生理食鹽水 (0.9%) 或5%葡萄糖溶液混合後一起注射。

● 3000 anti-Xa IU 起始注射劑量

3000 anti-Xa IU 起始注射劑量是以預填 enoxaparin sodium 的注射器給藥，應先排除注射器中多餘的體積，只留下30 mg (0.3 ml) 即可。3000 anti-Xa IU 的劑量可直接注入於靜脈留置管中。

● 對於已接受冠狀動脈血管成形術治療的患者，若距離氣球擴張術前的最後一次皮下注射時間已超過8小時，則應給予額外的靜脈注射治療。

對於隨後將進行冠狀動脈血管成形術的患者，若距離氣球擴張術前的最後一次皮下注射時間已超過8小時，則可以給予一次額外的30 anti-Xa IU/kg 靜脈注射。(參閱劑量與用法：ST-波段升高之心肌梗塞 (STEMI))

為了確保注射少量體積的準確性，建議將藥品稀釋成300 anti Xa-IU/ml。

為了製備3 mg/ml 的溶液，建議使用預填 enoxaparin sodium 60 mg

注射器及50 ml 的輸注袋 (例如，使用生理食鹽水 (0.9%) 或5%葡萄糖溶液)，製備方法如下：

從輸注袋中抽出30 ml 之液體將其丟棄，並將預填 enoxaparin sodium 6000 anti-Xa IU 注射器內的所有內容物注射至輸注袋剩餘的20ml 溶液中。將輸注袋中的內容物輕輕混合，以針筒抽取所需的稀釋溶液體積以供注入靜脈留置管路中。

藥品稀釋完成後，可運用下列公式 [稀釋溶液的體積 (ml) = 病患體重 (kg) x 0.1] 或使用下列表格來計算所需要的注射體積。藥品應在使用前才稀釋。

靜脈注射所需的藥品稀釋後之體積

體重	所需劑量 (30 IU/kg)	所需注射體積 (最終濃度300 IU/ml溶液)
Kg	IU	ml
45	1350	4.5
50	1500	5
55	1650	5.5
60	1800	6
65	1950	6.5
70	2100	7
75	2250	7.5
80	2400	8
85	2550	8.5
90	2700	9
95	2850	9.5
100	3000	10

一般建議

因為有肝素誘發血小板減少症 (HIT) 的風險，因此在治療過程中應定期監測血小板的數目 (參閱4.4警語及注意事項)。

無嚴重臨床徵兆的深層靜脈栓塞(不論是否併發肺栓塞)之治療

若懷疑有任何深層靜脈栓塞的情形，應儘速進行適當的檢查以作確認。

* 投與頻率：每日注射2次，間隔12小時。

* 劑量：每次的注射劑量為100 anti-Xa IU/kg。

有關低分子量肝素 (LMWH) 使用於體重超過100 kg 或低於40 kg 患者的劑量尚未被評估。低分子量肝素使用於治療體重超過100 kg 的患者，其療效可能會稍微下降，而使用於體重低於40 kg 的患者，則可能會增加出血的風險。這些患者應進行特別的臨床監測。

* 深部靜脈血栓症的治療時間：

除非有使用上的禁忌，否則應儘快以口服抗凝血劑來取代低分子量肝素的治療。接受低分子量肝素治療的時間不應超過10天，且應包括口服抗凝血劑達到其效果所需的時間在內，除非是藥效很難達到 (參閱4.4使用注意事項：血小板之監測)。應儘速開始口服抗凝血劑的治療。

不穩定狹心症/非Q-波心肌梗塞之治療

Enoxaparin 的劑量為皮下注射給藥100 anti-Xa IU/kg，一天兩次，每次間隔12小時，可併用 aspirin (建議劑量：最低預載劑量 (loading dose) 為160 mg，之後口服給藥75-325 mg)。建議的治療期間為2-8天，直到患者的臨床狀況穩定為止。

ST-波段升高之急性心肌梗塞與血栓溶解劑併用治療患者接受/未接受冠狀動脈血管成形手術

僅適用於年齡75歲以下，腎功能(Ccr)大於60ml/min患者，先給予 enoxaparin 3,000 anti-Xa IU 靜脈注射，接著於15分鐘內給予100 anti-Xa IU/kg 皮下注射，之後則每隔12小時皮下注射一次 (最初兩次皮下注射的總劑量不得超過10,000 anti-Xa IU)。

Enoxaparin 的首次劑量應該在血栓溶解劑 (不論是否具有纖維蛋白特异性 (fibrin-specific)) 開始治療前的15分鐘至給藥後30分鐘內的這段期間給藥。

建議的治療期間為8天，或直到病患出院為止 (若住院期間少於8天)。

併用的治療藥物：aspirin 應在症狀出現後儘速給藥，維持劑量為75-325 mg，除非有其他指示，否則至少給藥30天。

接受冠狀動脈血管成形手術治療的病患：

- 若最後一次施打enoxaparin皮下注射至進行氣球擴張術前相距不到8小時，則無需再次額外施打enoxaparin。
- 若最後一次施打enoxaparin皮下注射至進行氣球擴張術前相距超過8小時，則必須給予enoxaparin 30 anti-Xa IU/kg 之靜脈注射。為了改善注射體積的準確性，建議將藥品稀釋成300 IU/ml（參閱靜脈注射技巧的次章節，僅適用於治療ST-波段升高的急性心肌梗塞）

若病患的年齡 ≥ 75歲，則不需要給予治療ST-波段升高之急性心肌梗塞的靜脈注射起始劑量。應每隔12小時給予enoxaparin 75 anti-Xa IU/kg皮下注射一次（首兩次注射的總劑量不得超過7,500 anti-Xa IU）。

4.3 禁忌

本藥物禁用於下列情況：

- 對enoxaparin、肝素或其衍生物（包括其他的低分子量肝素）過敏者，
- 於過去100天內有免疫調節肝素引發血小板減少症（HIT）或有循環抗體存在之病史者。（參閱4.4使用注意事項）
- 出血症狀或止血障礙傾向（當此狀況與使用肝素無關時，可能之例外的情形是散佈性血管內凝血（參閱4.4使用注意事項））。
- 器官病變，容易出血
- 有臨床意義的活性出血狀態
- 大腦內出血
- 由於缺乏腎功能障礙患者使用本品之資料，嚴重腎功能障礙患者（依Cockcroft's公式的定義肌酸酐清除率約30 ml/min）不建議使用本品，惟進行透析者例外。
- 嚴重腎功能障礙患者應使用傳統肝素。
- 以Cockcroft 公式計算，須測量病患最近的體重（參閱4.4使用注意事項）。
- 以低分子量肝素治療之期間，不可使用脊椎或硬膜外麻醉。

本藥物不建議使用於下列情況：

- 急性期之缺血性中風，具有或無意識失常。若為血栓原發性之中風，72小時後方可投與enoxaparin。
- 無論中風之原因、程度或臨床嚴重度，低分子量肝素治療劑量之效果仍未確立。
- 急性感染性心內膜炎（某些致血栓性心臟疾病除外）
- 輕度至中度腎功能障礙（肌酸酐清除率介於30 - 60ml/min）。

本品不建議與下列藥物併用（參閱4.5與其他藥物之交互作用）：

1. 止痛、解熱及抗發炎劑量之乙醯水楊酸，
2. 非類固醇抗發炎藥（全身性途徑），
3. Dextran 40（非胃腸道吸收途徑）

4.4 特殊警語及注意事項

雖然各種低分子量肝素的濃度都是以anti-Xa 國際單位（IU）標示，然而它們的療效不是僅與anti-Xa 的活性有關而已。由於每一種藥物之劑量與療程都須經嚴謹之臨床試驗來確認，故以其他藥物來取代某一低分子量肝素的劑量是非常危險的。因此，使用每一種藥品都應特別小心且遵照指示使用。

本藥物不可以肌肉注射給藥。

警語

• 出血之危險性：

必須遵循所建議之治療方式（劑量及療程）給藥，否則，特別是高危險群之患者（老年人、腎功能障礙者等）可能會發生出血。

曾發生之嚴重出血情況如下：

- 老年人患者，特別是年齡有關之腎功能障礙者，
- 腎功能衰竭者，
- 低體重者（<45 kg之女性或 <57 kg之男性），給予未調整劑量之藥品，曾觀察到enoxaparin sodium之暴露量增加，可能有較高的出血機率，
- 治療期間超過所建議之10天，
- 不遵循所建議之治療方法（特別是治療之療程，及根據體重調整之劑量）。
- 與會增加出血危險性的藥品併用（參閱4.5與其他藥物之交互作用）。

針對老年人及/或腎衰竭患者和治療超過10天者，給予以特別的監測是必須的。

在某些情況下，測量anti-Xa 的活性可能有助於了解藥物的累積情況（參閱4.4使用注意事項/監測實驗檢驗參數）。

• 肝素引發血小板減少症（HIT）之危險性：

使用低分子量肝素（治療劑量或預防性劑量）的患者並出現血栓時，例如：

- 正在進行治療的血栓，產生惡化的情形，
- 靜脈炎，
- 肺栓塞，
- 急性下肢缺血，
- 心肌梗塞或缺血性中風，

應隨時注意是否出現全身性的肝素引發血小板減少症，並緊急測量血小板數目（參閱4.4使用注意事項）。

對缺乏循環抗體但有肝素引發血小板減少症之病史（超過100天）的病患，應當極度謹慎地使用enoxaparin sodium。在這種情況下，必須於仔細的利益風險評估後及考慮無肝素替代療法後才能決定使用enoxaparin sodium。

• 兒童的使用：

尚無相關資料，因此不建議兒童使用低分子量肝素。

• 機械性人工心臟瓣膜：

使用enoxaparin預防血栓對於裝有機械性人工心臟瓣膜的病患並無特別的研究。然而在某些獨立的案例中，裝有機械性人工心臟瓣膜的病患使用enoxaparin預防血栓仍會有血栓形成。

• 孕婦：

未有孕婦使用本藥品以預防裝置機械性人工心臟瓣膜後之血栓之充足研究。臨床試驗報告顯示，裝有機械性人工心臟瓣膜的孕婦使用100 anti-Xa IU/kg enoxaparin一天兩次預防血栓。其中有八分之二的孕婦產生血栓導致瓣膜阻塞，造成孕婦及胎兒的致命性傷害，除此之外，其他上市後的案例顯示，裝有機械性人工心臟瓣膜的孕婦使用enoxaparin預防血栓仍會有血栓形成。孕婦產生血栓的風險比較高。

使用注意事項

• 出血

如同所有的抗凝血劑一樣，本品可能會引起出血（參閱4.8不良反應）。若有出血的情況發生，應確定出血部位並給予適當的治療。

• 腎功能

在低分子量肝素開始治療前，應先對腎功能進行評估，特別是年齡 ≥ 75歲的患者，可依最近的體重及Cockcroft 公式來計算肌酸酐清除率（Clcr）：

男性患者：肌酸酐清除率（Clcr）=（140-年齡）× 體重 /（0.814 × 血清肌酸酐濃度），年齡、體重、血清肌酸酐濃度分別以年、kg、μmol/l為單位。

若為女性患者，則以本公式計算出來的結果必須再乘以0.85。
若血清肌酸酐的單位以mg/ml表示，則計算所得的數值應再乘以因子8.8。

若患者有嚴重的腎功能不全（肌酸酐清除率約為30 ml/min），則禁止使用低分子量肝素治療（參閱4.3禁忌）。

• 肥胖患者

肥胖患者有較高的血栓性栓塞症風險。預防性劑量的安全性和有效性在肥胖患者（BMI > 30 kg/m²）中尚未被完全確定，且劑量調整方式並未達共識。這些病人應被仔細觀察血栓性栓塞症的症狀和表徵。

• 實驗室檢驗

* 血小板監測

肝素引發血小板減少症 (HIT)

偶有由肝素（傳統肝素及較少發生於低分子量肝素）引起之嚴重的，可形成血栓的，血小板減少症，為免疫原發性之第二型血小板減少症（參閱4.8不良反應）。

由於有HIT之風險，因此不論治療的適應症及使用劑量為何，都應監測血小板數目。

血小板數目應在給藥前或開始治療後的24小時內進行檢測，之後於一般療程中為每週測量兩次。

某些特殊的案例中（例如：髖部手術、高風險的懷孕第二期、第三期）長期治療有其必要性（參閱4.6懷孕與授乳），治療的第一個月（最高風險時期）應一週監測兩次血小板濃度，之後一週監測一次直到治療結束。

當血小板數目低於100,000/mm³及/或連續兩次血小板數目的測量值相對減少30%-50%，則應懷疑是HIT。HIT通常會在肝素開始治療後的5-21天內出現（發生率的最高峰約在給藥後10天）。

若患者曾有肝素誘發血小板減少症之病史，則該併發症有可能更早出現，另外有些個案則在21天以後才出現。因此在治療前應先進行深度訪談，應系統性調查該病史是否存在。此外，當再度給予肝素治療時，該併發症有可能會復發，其風險可能持續數年或甚至更久（參閱4.3禁忌）。

在所有的情況下，發生HIT皆屬緊急狀況，應尋求專家意見。

當血小板數目達到危險閾值前，任何血小板數目有意義的減少（相較於基準值少了30%-50%）都應視為一種警訊。若觀察到血小板數目降低，應進行下列檢查：

- 1) 立即進行血小板數目的確認，
- 2) 停止肝素治療，若已確定血小板數目減少或比原先的結果更加惡化，且找不到其他明顯病因時。

取檢體加入檸檬酸鹽試管中以進行體外血小板凝集試驗及免疫試驗。由於這些試驗結果在最快情形下，至少需數小時以上且僅少數專業實驗室會常規性地執行該試驗。因此這些情況下，採取該行動並非基於體外血小板凝集試驗及免疫試驗的結果。若持續給予肝素治療，則會有出現血栓的高度風險。這些試驗的目的主要是為了協助併發症的診斷，因為若持續給予肝素治療，則會有出現血栓的高度風險。

- 3) 預防或治療HIT相關的栓塞併發症。

若有必要持續給予抗凝血劑治療，應使用不同類別的抗血栓藥物來取代肝素，例如sodium danaparoid或hirudin，並針對個案給予其治療或預防劑量處方。

由於口服抗凝血劑有造成血栓惡化的風險，故僅於在血小板數目恢復至正常值後才可以改用口服抗凝血劑。

* 以口服抗凝血劑取代肝素

使用口服抗凝血劑應加強臨床監測及實驗室檢驗（凝血酶原時間，以國際標準凝血時間比（INR）來表示）以評估其作用。

由於口服抗凝血劑需要一段時間才能達到最大效果，因此為了使國際標準凝血時間比（INR）的連續兩次測量值能在預期的治療範圍內，應儘量持續給予固定劑量的肝素治療。

* anti-Xa因子活性監測：

大多數用以證實低分子量肝素療效的臨床試驗，其肝素劑量是根據體重來計算，並未進行特殊的實驗室監測，因此尚未建立以實驗檢測方式來評估低分子量肝素療效的方法。然而，實驗室檢驗（例如監測anti-Xa活性）可能有助於處理出血的風險，這些臨床狀況通常與藥物過量的風險有關。

這些情況主要與低分子量肝素之治療性適應症的使用劑量有關，當病患為：

- 輕度至中度的腎功能不全（以Cockroft公式計算，肌酸酐清除率約為30-60 ml/min者）。低分子量肝素與標準的傳統肝素不同，它主要經由腎臟排除，因此任何腎功能不全都有可能導致相對性的藥物過量。重度腎功能不全者禁止使用低分子量肝素的治療劑量（參閱4.3禁忌）；
- 體重過重或過輕（瘦或甚至有惡病質、肥胖）；
- 無法解釋原因的出血。

相對地，若遵守低分子量肝素的治療建議（特別是在治療過程中），或是在血液透析的情況下，則不建議對其預防性劑量進行實驗室檢驗。

為了偵測肝素在重複性給藥後的可能蓄積性，必要時，建議在最高活性時（依照數據）採集血液檢體，例如，若為每日皮下注射2次，則最高活性大約在會出現在第3次注射後約4小時。

重複對anti-Xa活性進行檢測可測量出肝素的血中濃度。患者應以上次的檢查結果作基準，視個案而定每隔2-3天檢測一次，再根據其結果考慮調整低分子量肝素的劑量。

不同的低分子量肝素及不同療程，其anti-Xa活性也會有所不同。根據所測得的數據顯示，若每日注射2次劑量 100 anti-Xa IU/kg的enoxaparin，在第7次注射4小時後的平均血中濃度（±標準差）約為1.20 ± 0.17 anti-Xa IU/ml。

臨床試驗乃採用染色體基因法（amidolytic）來測量anti-Xa活性而求得該平均值。

* 活化部分凝血酶原時間(aPTT)及活化凝血時間(ACT)

可能出現活化部分凝血酶原時間（aPTT）及活化凝血時間(ACT)上升的現象，此現象和enoxaparin sodium的抗血栓作用沒有線性的正向相關性。因此，aPTT及ACT並不適合且無法用以預測enoxaparin sodium的抗血栓作用。

• 脊椎內/硬膜外麻醉

病人使用低分子量肝素後，進行脊椎內或硬膜外麻醉時，曾出現脊椎內血腫的罕見報告，因而導致長期或永久性的麻痺。以導管進行硬膜外麻醉發生脊椎內血腫的風險會比脊椎內麻醉的風險來得高。

手術後使用硬膜外導管的時間延長、enoxaparin sodium的劑量增加，或併用其他會影響止血的藥物（例如，非類固醇抗發炎藥）都有可能增加此罕見事件的發生率。外傷性或重複性神經軸穿刺（neuraxial puncture），或病患曾接受過脊椎手術或病患之脊椎畸形，也會使其風險增加。

為了降低出血的潛在危險，導管的放置及移除應在enoxaparin的抗凝血作用尚低的時候進行之。然而，對於每位病人到達足夠低之抗凝血作用的確切時間是未知的。

若手術前有使用低分子量肝素之必要（長期臥床的患者、外傷）且局部脊椎麻醉之效益也已做過仔細評估，則手術前已施打低分子量肝素的患者可接受麻醉，但在注射肝素後至進行脊椎內手術前應至少間隔12小時。由於有發生脊椎內血腫之風險，因此建議給予嚴密的神經學監測。

導管的放置或移除須在注射低劑量(20mg/0.2ml每日一次，30mg/0.3ml每日一次或二次，或40mg/0.4ml每日一次)之低分子量肝素後至少間隔12小時，或注射高劑量(0.75mg/kg每日二次，1mg/kg每日二次，或1.5mg/kg每日一次)之低分子量肝素後至少間隔24小時。Anti-Xa因子活性在這些時間點仍可偵測到，且這樣的間隔時程並無法保證可避免脊椎內血腫。為使導管的放置

或移除具有較長的間隔時間，施予0.75mg/kg每日二次或1mg/kg每日二次的病患不應給予第二劑低分子量肝素。同樣地，基於臨床效益/風險的評估，相關操作過程及病人的危險因子同時考量血栓及出血風險，儘管無法給予移除導管後繼續施打低分子量肝素的明確建議時間點，可考慮至少間隔4小時施打下一劑。對於肌酐清除率<30 ml/min的病患，因其低分子量肝素排除的時間較長，可考慮加倍延長移除導管的間隔時間，施打低劑量(30mg/0.3ml每日一次)之低分子量肝素至少間隔24小時及施打高劑量(1mg/kg/day)之低分子量肝素至少間隔48小時。

當進行脊椎內/硬膜外麻醉或腰椎穿刺時，應由醫師決定使用抗凝血劑，並且須頻繁監測任何神經功能缺損的症狀和特徵，如中線背痛(midline back pain)、感覺和運動障礙(下肢麻木或無力)、腸道和/或膀胱功能障礙。應告知患者於出現任何上述之症狀和特徵時立即通知醫生。若懷疑是脊椎內血腫的症狀或特徵，應啟動緊急診斷與治療，包括脊髓減壓。

若同時併用其他會影響止血的藥物(尤其是非類固醇抗發炎藥、aspirin)時，應特別小心。

• 有特殊風險的情況：

下列個案應加強治療監測：

- 肝功能不全，
- 有胃腸道潰瘍病史或任何出血的器官病變，
- 脈絡膜與視網膜的血管性病變，
- 於腦部或脊髓手術後期間，
- 腰椎穿刺：必須考量脊椎內出血的風險，最好儘可能延後進行，
- 併用影響出血的藥物(參閱4.5藥物之交互作用)。

• 冠狀動脈血管成形術

為了使不穩定狹心症、非-Q波心肌梗塞及ST-波段上升之急性心肌梗塞患者在進行冠狀動脈血管成形術時能降低出血的風險，建議嚴格控制enoxaparin的注射間隔時間。冠狀動脈血管成形術的血管穿刺部位加以止血很重要。若使用止血裝置則可立即移除引導裝置；若是徒手施壓則引導裝置應在enoxaparin最後一次皮下/靜脈注射後6小時移除之。若要持續給予enoxaparin治療，則應在引導裝置移除後至少6-8小時才能施以注射。注射部位應加以監測是否有出血或血腫的現象。

4.5 藥物之交互作用

某些藥物或某類藥品可能會引發高血鉀：鉀鹽、留鉀利尿劑、轉化酵素抑制劑(Conversion enzyme inhibitors)、血管收縮素II抑制劑、非類固醇抗發炎藥、肝素(低分子量或傳統肝素)、ciclosporin及tacrolimus、trimethoprim。相關危險因子可能會導致高血鉀之引發。

併用以上所列之藥品會增加該危險性。

不建議併用

+ 乙醯水楊酸(acetylsalicylic acid)用於止痛、解熱及抗發炎的劑量(以此類推，其他salicylates)：

會增加出血的風險(水楊酸鹽會抑制血小板的功能並損害胃及十二指腸黏膜)。應使用非水楊酸的解熱鎮痛劑(例如paracetamol)。

+ 非類固醇抗發炎藥(全身性投與)：

會增加出血的風險(非類固醇抗發炎藥物會抑制血小板的功能並損害胃及十二指腸黏膜)。

若無可避免必須同時使用該藥物時，應給予嚴密的臨床監測。

+ Dextran 40(腸道外投與)：

會增加出血的風險(dextran 40會抑制血小板的功能)。

併用時應小心使用

+ 口服抗凝血劑

抗凝血作用增加。

以口服抗凝血劑取代肝素，應加強臨床監測。

併用時應多加考慮

+ 血小板凝集抑制劑(乙醯水楊酸非使用於止痛、解熱及抗發炎的劑量；非類固醇抗發炎藥)：abciximab、乙醯水楊酸(acetylsalicylic acid)使用於心臟及神經方面適應症的抗血小板凝集劑量、beraprost、clopidogrel、eptifibatide、iloprost、ticlopidine、tirofiban。

會增加出血的風險。

4.6 懷孕與授乳

懷孕

動物實驗中沒有證據顯示enoxaparin有致畸性。

動物試驗無任何致畸胎作用，因此預期在人類身上也不會出現致畸性。

目前為止，任何會導致人類畸形的物質，其致畸性都可在執行良好之2種動物試驗中獲得證實。

目前的臨床試驗數據尚不足以確定在懷孕過程中投予enoxaparin治療劑量會導致畸形或胎 毒性。

為小心起見，懷孕過程中不建議給予enoxaparin之治療劑量。

接受低分子量肝素治療期間，不應進行脊椎及硬脊膜外麻醉。

授乳

接受enoxaparin sodium治療之授乳婦，依謹慎之原則，應避免以母乳哺餵嬰幼兒。

4.7 對開車及機械操作的影響

無

4.8 不良反應

Enoxaparin已經在158個臨床試驗以及超過15,000位用藥患者身上進行過評估。這些患者包括1,776位進行骨科或腹部手術且有併發血栓栓塞風險之患者，在手術後使用本藥物以預防深層靜脈栓塞的發生；1,169位移動能力嚴重受限的急性病症患者，使用本藥物以預防深層靜脈栓塞；559位患者用以治療深層靜脈栓塞，不論其是否併有肺栓塞；1,578位患者用於治療不穩定狹心症及非-Q波心肌梗塞；10,176位患者用於治療ST-波段上升之急性心肌梗塞。

臨床試驗中及上市後使用經驗報告中曾出現的不良反應詳列如下。發生頻率之定義：很常見(≥1/10)；常見(≥1/100 - <1/10)；不常見(≥1/1,000 - <1/100)；罕見(≥1/10,000 - <1/1,000)；極罕見(<1/10,000)或未知發生率(無法從現有數據估計)。上市後不良反應納入“未知”之發生頻率。

出血

臨床試驗中最常見的不良反應為出血。這包括大出血，占有報告中的最大比例，約占患者人數的4.2%(手術患者¹)。這已導致某些個案中的患者死亡。就如同其它的抗凝血劑一樣，出血也可能與其他危險相關因子的存在有關，例如易於出血的器官病灶、侵入性治療，或併用會影響止血的藥物(參閱注意事項及交互作用)。

- 出血*：常見-很常見

- 後腹腔腔出血：罕見-不常見

- 顱內出血：不常見

*：例如血腫、非注射部位之瘀血、傷口血腫、血尿、鼻出血及

胃腸道出血。

¹ 對手術患者而言，出血性併發症的主要考量為：

- (1) 該出血是否引起顯著的臨床事件，或
- (2) 是否伴隨著血紅素降低 ≥ 2 g/dL或血液產品之輸注是否超過(含) 2個單位。後腹膜腔及顱內出血則一直都是主要的考量重點。

血小板減少症及血小板增多症

- 血小板減少症：不常見 - 常見
- 血小板增多症*：常見 - 很常見
- 過敏免疫性血小板減少症：極罕見

* 血小板增加 > 400 G/L

其他與臨床相關的不良反應

這些反應不論其病症為何，依其器官系統類別、發生頻率及嚴重度遞減的方式呈現如下。

國際通用醫學術語辭典 (MedDRA) 系統之器官分類	所有病症
免疫系統失調	常見：過敏反應 罕見：過敏性/類過敏反應 (參見上市後經驗)
肝膽失調	很常見：肝臟酵素增加 (主要為轉胺酶**)
皮膚及皮下組織疾患	常見：蕁麻疹、搔癢、紅斑 不常見：大皰性皮膚炎
全身疾患及注射部位的情況	常見：注射部位血腫、注射部位疼痛、其他的注射部位反應* 不常見：局部刺激、注射部位的皮膚壞死
調查	罕見：高血鉀症

*：例如，注射部位水腫、出血、過敏、發炎、腫大、疼痛或反應 (NOS)

**：轉胺酶濃度 $>$ 正常值上限的3倍

上市後經驗

Clexane的上市後使用經驗曾有下列不良反應報告。來自於自發性報告的不良反應，因此“未知”其發生頻率 (無法從現有的數據估計)。

免疫系統失調

- 過敏性/類過敏反應，包括休克。

神經系統失調

- 頭痛。

血管失調

- 進行脊椎內/硬膜外麻醉或脊椎內穿刺時，若同時使用 enoxaparin sodium，曾發生過脊椎內血腫 (或神經軸血腫) 的個案報告。這些反應會造成各種不同程度的神經學上之傷害，包括長期或永久性麻痺。

血液和淋巴系統失調：

- 出血性貧血。
- 伴隨有血栓的過敏免疫性血小板減少症個案；有些個案之血栓併發有器官梗塞或肢體缺血。
- 嗜酸性粒細胞增多。

皮膚和皮下組織失調：

- 皮膚血管炎、皮膚壞死，通常出現於注射部位 (這些現象出現之前，通常會有紫癍或紅斑的淺潤，並且會疼痛)。該種情況下，enoxaparin sodium應予以停藥。
- 注射部位結節 (發炎性結節，這並非enoxaparin包覆於其內的囊腫)。該症狀在幾天後就會消失，應不致於使治療藥物

停藥。

- 脫髮。

肝膽失調：

- 肝細胞損傷。
- 膽汁淤積性肝損傷。

肌肉骨骼和結締組織失調：

- 骨質疏鬆症 (使用超過3個月的長期治療)。

4.9 過量

- 靜脈、體外循環機或皮下注射大量的低分子量肝素可能會導致意外的藥物過量而引起出血的併發症。

在出血的情況下，某些病人可能適用protamine sulfate治療，但應考量下列因素：

- 其療效遠低於治療傳統肝素過量之療效
- 由於protamine sulfate之不良反應 (尤其是過敏性休克)，使用前應先審慎評估其效益/風險比。

緩慢施以protamine (sulfate或hydrochloride) 靜脈注射可達到中和的效果。

Protamine的劑量視下列情況而定：

- 若在enoxaparin sodium注射後8小時內，則依肝素的注射劑量而定 (100 anti-heparin 單位的protamine劑量可中和100 anti-Xa IU 之低分子量肝素活性)。
- 肝素注射後的時間：
 - enoxaparin sodium的注射時間超過8小時以上，則每100 anti-Xa IU的enoxaparin sodium只需給予50 anti-heparin 單位的protamine靜脈輸注，或視必要再給予第2劑的protamine。
 - enoxaparin sodium的注射時間超過12小時以上，則沒有必要給予protamine。

這些是針對腎功能正常，接受重覆給藥之患者的建議。

然而，anti-Xa 活性無法被完全中和掉。

再者，中和作用可能是暫時性的，這與低分子量肝素在吸收方面的藥物動力學有關，因此，protamine計算而得的總劑量可能必須分成數次 (2-4次) 於24小時內給藥。

- 一般而言，即使吞服大量的低分子量肝素也不會造成嚴重的後果 (無個案報告)，因為該藥的胃腸道吸收極差。

5. 藥理學特性

5.1 藥物藥效學性質

B01 AB05：抗血栓劑

- Enoxaparin為一種低分子量肝素，它具有標準肝素的抗血栓及抗凝血活性。它的特色為anti-Xa活性高於anti-IIa或抗凝血酶活性。對enoxaparin而言，這兩種活性的比值為3.6。

- 這些抗凝血活性是經由抗凝血酶III (ATIII) 的作用而在人體內達到抗血栓活性。Enoxaparin除了其抗-Xa/IIa的活性外，在非臨床模式下亦證實其對健康人及病患具有抗血栓及抗發炎的效果。這包括了enoxaparin對其他凝血因子 (如VIIa因子) 有抗凝血酶III (ATIII) 依賴性的抑制作用、誘發內生性組織因子路徑抑制物 (TFPI) 的釋出，以及減少von Willebrand因子 (vWF) 從血管內皮釋放至血液循環中。這些因子對enoxaparin的整體抗血栓作用皆有所貢獻。

- Enoxaparin在預防性劑量下，對活化部分凝血酶原時間 (aPTT) 並無顯著的影響。

- Enoxaparin在治療劑量下，於最高活性時，活化部分凝血酶原時間 (aPTT) 可能會延長1.5-2.2倍。活化部分凝血酶原時間的延長反應出殘留的抗凝血酶活性。

ST-波段升高之急性心肌梗塞與血栓溶解劑併用治療患者接受/未接受冠狀動脈血管成形手術

在一項大型的多中心試驗中，共有20,479名ST-波段升高的急性心肌梗塞患者接受血栓溶解劑 (fibrinolytic) 治療。患者隨機分

為兩組：其中一組給予enoxaparin 3,000 anti-Xa IU靜脈注射，接著立刻給予100 anti-Xa IU/kg皮下注射，之後則每12小時給予100 anti-Xa IU/kg皮下注射一次；另一組則以靜脈注射給予傳統肝素60 IU/kg（最高劑量為4,000 IU），接著則依活化部分凝血酶原時間（aPTT）來調整劑量，並以連續性靜脈輸注方式給藥。Enoxaparin皮下注射為持續給藥，直到病患出院為止或最長給藥8天（75%的患者至少給藥6天）。接受肝素治療的患者，其中半數的用藥時間少於48小時（89.5%的患者用藥時間 \geq 36小時）。所有患者都接受至少30天的aspirin治療。年齡 \geq 75歲的患者使用Enoxaparin之劑量調整為：每12小時皮下注射一次，劑量為75 IU/kg，治療剛開始時無需先給予靜脈注射。

試驗期間，共有4,716（23%）名患者於接受盲性抗血栓試驗藥物的治療下進行冠狀動脈血管成形術。患者在進行氣球擴張術前，若距離上次enoxaparin皮下注射的時間少於8小時，則不需要給予enoxaparin額外注射；若距離上次enoxaparin皮下注射的時間超過8小時，則應該以靜脈注射給予enoxaparin 30 anti-Xa IU/kg。

Enoxaparin可以有效降低主要療效指標事件的發生率（療效指標包括心肌梗塞的復發率及納入試驗後30天內所有原因造成的死亡率：enoxaparin組為9.9%，傳統肝素組為12.0%（相對危險降低了17%（ $p<0.001$ ））。Enoxaparin組心肌梗塞復發率明顯低於傳統肝素組（3.4%相對於5%， $p<0.001$ ，相對危險降低了31%）。死亡率則以enoxaparin組較低，雖然兩組之間並無統計上的差異（6.9%相對於7.5%， $p=0.11$ ）。

Enoxaparin在主要療效指標的效益上，不論患者屬於那個次族群皆有一致的結果：這些次族群包括年齡、性別、心肌梗塞的部位、糖尿病或心肌梗塞之病史、抗血栓藥物的種類及自第一次臨床症狀出現至開始治療之期間的長短。

根據主要療效指標的標準，enoxaparin已證實其相對於傳統肝素有較明顯的好處，包括在加入試驗30天內接受冠狀動脈血管成形術的患者（10.8%相對於13.9%，相對危險降低了23%）及未接受冠狀動脈血管成形術的患者（9.7%相對於11.4%，相對危險降低了15%）。

Enoxaparin組在30天內的主要出血發生率明顯高於肝素組（2.1%相對於1.4%， $p<0.0001$ ）。Enoxaparin組（0.5%）的胃腸道出血發生率高於肝素組（0.1%），至於顱內出血的發生率則兩組相當（enoxaparin組為0.8%，肝素組為0.7%）。

根據綜合性標準分析所有的臨床效益顯示，enoxaparin在統計學上明顯優於傳統肝素（ $p<0.0001$ ）：enoxaparin組的相對危險降低了14%（11.0%相對於12.8%），其綜合性標準包括30天內的死亡、心肌梗塞復發率、或主要出血（心肌梗塞的血栓溶解標準，TIMI criteria），若綜合性標準為30天內的死亡、心肌梗塞復發率或顱內出血，則enoxaparin組的相對危險降低了17%（10.1%相對於12.2%）。Enoxaparin治療最初30天內所獲得的主要療效指標效益可維持超過12個月以上。

5.2 藥物動力學性質

Enoxaparin的藥物動力學參數是在給予單次及多次皮下注射和單次靜脈注射的建議劑量（經過驗證的amidolytic方法）後，評估血漿中不同時間的anti-Xa及anti-IIa活性。

- 生體可用率

Enoxaparin經由皮下注射給藥後，可快速且幾乎完全吸收（近100%）。達到最高血漿活性的時間約在給藥後3-4小時。預防性治療的最高活性（以anti-Xa IU表示）為 0.18 ± 0.04 （施打2,000 anti-Xa IU後）及 0.43 ± 0.11 （施打4,000 anti-Xa IU後），治療性給藥的最高活性則為 1.01 ± 0.14 （施打10,000 anti-Xa IU後）。靜脈注射3,000 anti-Xa IU之後，每12小時給予100 anti-Xa IU/kg皮下注射一次，首次達到anti-Xa因子的最高活性為1.16 IU/ml（病患數=16人），其平均值約為穩定狀態活性的88%。穩定狀態會在治療的第2天達到。Enoxaparin的藥物動力學在推薦劑量範圍內呈線性關係。此特性在個體內及個體間的差異性低。健康志願受試者重覆給予皮下

注射4,000 anti-Xa IU，每日一次，穩定狀態會在第2天達到，enoxaparin的平均活性則會比單次給藥的活性高出約15%。Enoxaparin在穩定狀態下的活性可用單一劑量的藥物動力學做出良好的預測。重覆給予皮下注射100 anti-Xa IU/kg，每日兩次，於第3-4天會達到穩定狀態，其平均活性則比單一劑量給藥高出65%，anti-Xa的最高活性及最低活性分別為1.2及0.52 anti-Xa IU/ml。藉由enoxaparin sodium的藥物動力學，可以推測出穩定狀態的差異且其會落在的治療範圍內。皮下注射給藥後的血漿anti-IIa活性大約比anti-Xa活性低10倍。anti-IIa的平均最高活性大約會在皮下注射後3-4小時達到，重覆給予100 anti-Xa IU/kg劑量，每日兩次，其活性可達到0.13 anti-IIa IU/ml。Enoxaparin與抗血栓藥物併用未見有藥物動力學上的交互作用。

- 分布：

Enoxaparin anti-Xa活性的分佈體積約為5 L，與血液的體積相近。

- 代謝：

Enoxaparin主要經由肝臟代謝（去硫化作用、去聚合作用）。

- 排除：

皮下注射後，低分子量肝素比傳統肝素有較長的anti-Xa活性排除半衰期。Enoxaparin給予單次皮下注射的單相排除半衰期約為4小時，重覆給藥的半衰期則約為7小時。低分子量肝素在血漿中的anti-IIa活性比anti-Xa活性的消退速度較快。

Enoxaparin及其代謝物是經由腎臟（非飽合機制）及膽汁排除。腎臟清除的碎片中帶有anti-Xa活性者約占投予劑量的10%，經由腎臟排除的所有活性及非活性成分約占劑量的40%。

- 高危險群：

* 老年患者：

老年患者的生理腎功能降低，因此排除速率較慢。這些患者的腎功能維持在可接受的範圍內（例如，只有輕微受損），則預防性治療的劑量無需調整，施打的頻率也無需改變。年齡超過75歲的老年患者在接受低分子量肝素治療前，應先以Cockcroft公式計算腎功能，以便對其進行系統性的評估，這是非常重要的（參閱4.4使用注意事項）。

* 輕度至中度的腎功能不全患者（例如，肌酸酐清除率 >30 ml/min）：

對於某些接受enoxaparin治療劑量的個案，可能得藉由監測循環中anti-Xa因子的活性來預防藥物過量（參閱4.4使用注意事項）。

5.3 臨床前安全性資料

尚無長期的動物實驗證實enoxaparin有潛在致癌性。

Enoxaparin在體外試驗沒有誘導突變的能力，包含安氏試驗法（Ames test）、在老鼠淋巴細胞L5178Y胸腺嘧啶激酶（TK）的突變試驗、人類淋巴球染色體畸變試驗、老鼠體內骨髓染色體畸變試驗。

Enoxaparin皮下注射劑量小於20 mg/kg/day的情況下對於公鼠及母鼠的繁殖力或再生能力並沒有影響。

在懷孕的老鼠和兔子上進行致畸胎性試驗，給予enoxaparin小於30 mg/kg/day的皮下注射劑量，無證據顯示enoxaparin有致畸胎或胚胎毒性。

Enoxaparin除了抗血液凝集的作用外，在下列毒性試驗中沒有顯示有副作用的產生：

15 mg/kg/day，在老鼠和狗進行13週皮下毒性試驗

10 mg/kg/day，在老鼠和猴子進行26週皮下及靜脈內毒性試驗

6. 藥劑學資料

6.1 有效期限

超過標示於外盒上之有效期限後不可使用，存放在孩童伸手不及處。

6.2 儲存條件

不可超過25°C，不可凍結含藥注射器。

6.3 包裝

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 (1.0 ml)

製造廠: Sanofi Winthrop Industrie

180 rue Jean Jaures, B.P. 40, 94702 Maisons-Alfort Cedex, France

藥商: 賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路3號7樓

Ref. CCDs V13_09 February 2017