

MONOGRAFÍA

CLEXANE®

Enoxaparina Sódica Solución inyectable

Para uso subcutáneo, intravascular y línea arterial (hemodiálisis)

Antitrombótico.

Nuevo logo sanofi

1. COMPOSICIÓN

Por Jeringa	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
Enoxaparina Sódica	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg
Equivalente a	2.000 UI	4.000 UI	6.000 UI	8.000 UI	10.000 UI
Agua para inyección hasta	0,2 mL	0,4 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL

La concentración estándar de Clexane® es de 100mg/mL.

2. CATEGORIA TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

Código ATC: B01A B05 (Agente antitrombótico; Grupo de las heparinas)

3. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general **incluyendo cirugía oncológica.**
- Profilaxis de **la enfermedad** tromboembólica venosa en pacientes médicos con una enfermedad aguda, (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) **y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso..**
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), **excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía.**
- Prevención de la formación de **coágulos en el circuito de** circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- **Síndrome coronario agudo:**
 - Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), **en combinación con** ácido acetilsalicílico **por vía oral.**
 - Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes **que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).**

4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Farmacodinamia

Enoxaparina sódica es una Heparina de Bajo Peso Molecular con un peso molecular promedio de aproximadamente 4.500 daltons. La sustancia activa es la sal sódica. La distribución de peso molecular es la siguiente:

<2.000 daltons	≤ 20%
2.000 a 8.000 daltons	≥ 68%
>8.000 daltons	≤ 18%

Enoxaparina sódica se obtiene por despolimerización alcalina del éster benzil-heparina derivado de la mucosa intestinal porcina. Su estructura se caracteriza por un grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepiranosurónico en el extremo no reductor y una porción 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamina en el extremo reductor de la cadena.

Cerca de 20% (en un rango entre 15% y 25%) de la estructura de enoxaparina contiene un derivado 1,6 anhidro sobre el extremo reductor de la cadena del polisacárido. En el sistema purificado in vitro, enoxaparina sódica tiene una alta actividad anti-Xa (aproximadamente 100 UI/mg), y una baja actividad anti IIa o antitrombina (aproximadamente 28 UI/mg).

Esta actividad anticoagulante está mediada por la antitrombina III (AT III) resultando en actividad antitrombótica en humanos. Más allá de la actividad anti- Xa/IIa, propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias de enoxaparina han sido identificadas en sujetos sanos y pacientes así como también en modelos no clínicos. Éstas incluyen Inhibición de otros factores de la coagulación dependientes de la inhibición de la ATIII tales como el Factor VIIa, inducción de liberación del inhibidor de la vía del factor tisular endógeno (TFPI), así como también la disminución de la liberación del Factor de Von Willebrand (vWF) del endotelio vascular a la circulación sanguínea. Estos efectos han demostrado contribuir al efecto antitrombótico general de la enoxaparina.

Los parámetros farmacodinámicos estudiados en voluntarios sanos a una concentración de enoxaparina en el rango de 100 a 200 mg/mL fueron comparables.

5. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

5.1 General

- **Profilaxis de la trombosis venosa en pacientes quirúrgicos:**

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (p.ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. En cirugía general, la primera inyección se debe aplicar 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

En pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo (p.ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica administrada por inyección subcutánea es de 40 mg una vez al día, iniciada 12 horas antes de la cirugía.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 7 a 10 días. En algunos pacientes podría ser apropiado un tratamiento de mayor duración, y enoxaparina sódica se debe continuar mientras haya un riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente esté ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.

Para recomendaciones especiales respecto a los intervalos de dosificación para anestesia raquídea / epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea (ver Advertencias y Precauciones).

- **Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg una vez al día por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica está prescrito por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días

- **Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:**

Enoxaparina sódica se puede administrar subcutáneamente bien como una inyección única de 1,5 mg/kg o en dos inyecciones diarias de 1mg/kg. En pacientes con desórdenes tromboembólicos complicados, se recomienda una dosis de 1mg/kg administrada dos veces al día.

El tratamiento con enoxaparina sódica usualmente se prescribe por un tiempo promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral se debe iniciar cuando sea apropiado y el tratamiento con enoxaparina sódica se debe continuar hasta alcanzar un efecto terapéutico anticoagulante (Razón Normalizada Internacional 2a 3).

- **Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q):**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas por inyección subcutánea, administrada concurrentemente con ácido acetilsalicílico oral (100 a 325 mg una vez al día). El tratamiento con enoxaparina sódica en estos pacientes debe ser prescrito por un mínimo de 2 días, y se continúa hasta la estabilización clínica. La duración usual del tratamiento es de 2 a 8 días.

- **Prevención de la formación de trombos extracorpóreos durante la hemodiálisis:**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con un alto riesgo de hemorragia, la dosis se debe reducir a 0,5 mg/kg para un acceso vascular doble o 0,75 mg/kg para un acceso vascular único. Durante la

hemodiálisis, enoxaparina sódica se debe introducir en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga que lo normal, se puede dar una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

- **Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST):**

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis SC de 1 mg/kg seguida por 1 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes ≥ 75 años de edad, ver sección Ancianos.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico de la fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (AAS) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con un IMEST, y se mantendrá bajo esta terapia (75 a 325 mg una vez al día) a menos que esté contraindicada.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP): si la última dosis de enoxaparina sódica SC se aplicó menos de 8 horas antes de inflar el balón, no se requieren dosis adicionales. Si la última dosis SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón, se debe administrar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

5.2 Poblaciones Especiales

- **Insuficiencia renal severa:**

Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en esta población de pacientes.

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos terapéuticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes < 75 años	

Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC dos veces al día. (Max. 100 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	Bolo IV único de 30 mg más una dosis de 1 mg/kg SC seguida por 1 mg/kg SC una vez al día. (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)
Para el tratamiento de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento T en pacientes ancianos ≥ 75 años	
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin bolo inicial. (Max. 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas)	1 mg/kg SC una vez al día sin bolo inicial (Max. 100 mg para la primera dosis subcutánea únicamente)

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal severa
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

- **Insuficiencia renal leve y moderado:**

Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

- **Pacientes pediátricos:**

La eficacia y la seguridad de enoxaparina sódica en niños no se han establecido.

- **Ancianos:**

Para el tratamiento del infarto del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes ancianos ≥ 75 años de edad, no use un bolo IV inicial. Comience la dosificación con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis subcutáneas únicamente, seguidas por 0,75 mg/kg subcutánea para las dosis restantes). Para otras indicaciones, no se requirereducción de la dosis en ancianos, a menos que la función renal esté afectada (verAdvertencias y Precauciones).

- **Insuficiencia hepática:**

En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro

de la función hepática.

- **Anestesia espinal/epidural:**
- Para pacientes que reciben anestesia espinal /epidural (ver sección Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

5.3 Administración:

- **Inyección subcutánea:** Clexane® (Enoxaparina sódica) se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (ver Técnica de Inyección Subcutánea, al final de este prospecto/inserto).
- **Inyección IV en bolo:** para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.
- **Inyección en la línea arterial:** el medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

No se debe administrar por ruta intramuscular.

- **Técnica para inyección subcutánea:** ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.
- **Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente):**

Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos. Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

- Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica, descarte el volumen en exceso hasta retener solamente 30 mg (0,3 mL) en la jeringa. Ahora, la dosis de 30 mg puede

inyectarse directamente en la línea intravenosa.

- Bolo adicional para ICP cuando la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación del balón

Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar un bolo IV adicional de 0,3 mg/Kg si la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de inflar el balón (ver Dosificación y Administración: Tratamiento de IMEST agudo).

A fin de asegurar la exactitud del pequeño volumen que se inyecta, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, usando una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL (por ej., usando solución salina normal (0,9%) o dextrosa 5% en agua) de la siguiente manera:

Retire 30 mL de la bolsa de infusión con una jeringa y descarte el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 mL restantes en la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa. Retire el volumen requerido de la solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa.

Después de completar la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) × 0,1] o usando la tabla que se presenta abajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de hacer la dilución:

Peso [kg]	Dosis requerida (0,3mg/kg)	Volumen a inyectar de la dilución fina a una concentración de 3 mg/mL [mL]
45	13,5	4,5
50	15,0	5,0
55	16,5	5,5
60	18,0	6,0
65	19,5	6,5
70	21,0	7,0
75	22,5	7,5
80	24,0	8,0
85	25,5	8,5
90	27,0	9,0
95	28,5	9,5
100	30,0	10,0

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular.

Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también Precauciones).

Hemorragia severa activa y condiciones de elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso evento cerebro-vascular (ECV) hemorrágico reciente y endocarditis séptica.

7. ADVERTENCIAS

- **Generales**

Las Heparinas de Bajo Peso Molecular no son intercambiables, ya que ellas difieren en sus procesos de manufactura, pesos moleculares, actividades anti-Xa específicas, unidades y dosificación. Esto resulta en diferencias en la farmacocinética y las actividades biológicas asociadas (p.ej., actividad antitrombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, se requiere especial atención y cumplimiento de las instrucciones para el uso específico de cada producto farmacéutico.

- **Anestesia Espinal/Epidural**

Ha habido casos de hematomas neuroaxiales reportados con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia espinal/epidural con la consecuencia de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos son raros con los regímenes de dosificación de enoxaparina sódica de 40 mg una vez al día o menos. El riesgo es mayor con regímenes de dosis más altas de enoxaparina sódica, el uso de catéteres postquirúrgicos implantados o el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la hemostasia, p.ej. los AINE (ver Interacciones). El riesgo también se incrementa por la punción neuroaxial repetida o traumática o en pacientes con historia de cirugía espinal o deformidad espinal.

Para reducir el riesgo potencial de hemorragias asociadas con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia epidural o raquídea o analgesia, se debe considerar el perfil farmacocinético del medicamento (ver Farmacocinética). La colocación y el retiro del catéter se ejecutan mejor cuando el efecto anticoagulante de enoxaparina es bajo; sin embargo, la sincronización exacta para alcanzar un efecto anticoagulante suficientemente bajo en cada paciente no es conocido.

La colocación o retiro de un catéter se debe retrasar al menos 12 horas después de la administración de dosis más bajas (20mg una vez al día, 30mg una vez o dos veces al día o 40mg una vez al día) de enoxaparina, y al menos 24 horas después de la administración de las dosis más altas (0,75mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día o 1,5mg/kg una vez al día) de enoxaparina. Los Niveles Anti-Xa son aún detectables en esos momentos, y estos retrasos no son garantía que se evitará el hematoma neuroaxial. Pacientes que reciben 0,75mg/kg en régimen de dos dosis diarias ó 1mg/kg en dos dosis diarias no deben recibir la

segunda dosis de enoxaparina en el régimen de dos veces al día para permitir un mayor retraso antes la colocación o retiro del catéter. Del mismo modo, aunque no se puede hacer una recomendación específica para la sincronización de una dosis de enoxaparina después de el retiro del catéter, considerar el retraso de esta próxima dosis por al menos 4 horas, basado en la valoración del riesgo beneficio considerando el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para el retiro del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y el al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

Si el médico decide administrar terapia anticoagulante en el contexto de la anestesia epidural/raquídea o punción lumbar, se debe mantener monitoreo frecuente para detectar cualquier signo o síntoma de deterioro neurológico como dolor en la línea media de la espalda, déficits sensoriales y motores (entumecimiento o debilidad de las piernas), disfunción intestinal y/o de la vejiga.

Los pacientes deben ser instruidos para que informen a su médico inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas antes mencionados. Si se sospecha la presencia de signos o síntomas de hematoma espinal, se deben iniciar procedimientos urgentes de diagnóstico y tratamiento, incluyendo descompresión de la médula espinal.

- **Trombocitopenia inducida por heparina**

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado (ver Contraindicaciones). Los anticuerpos circulantes pueden durar varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

- **Procedimientos de revascularización coronaria percutánea**

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST, cumpla rigurosamente con los intervalos recomendados entre las dosis de Enoxaparina Inyectable. Es importante alcanzar la hemostasis en los sitios de punción después de la intervención coronaria percutánea (ICP). En caso de que se utilice un dispositivo cerrado, la vaina se debe retirar inmediatamente. Si se usa un método de compresión manual, la vaina debe ser retirada 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si el tratamiento con enoxaparina sódica se continúa, la siguiente dosis planeada se

debe administrar no menos de 6 a 8 horas después del retiro de la vaina. Se debe observar el sitio del procedimiento para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

- **Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas**

El uso de Enoxaparina Inyectable para la trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas no se ha estudiado adecuadamente. En un estudio clínico de mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que recibieron enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron bloqueo de la válvula y la muerte de la madre y del feto. Hay reportes post-comercialización aislados de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas mientras recibían enoxaparina para trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas podrían tener un mayor riesgo de tromboembolismo. (Ver Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

- **Pruebas de laboratorio**

A las dosis usadas para profilaxis del tromboembolismo venoso, enoxaparinasódica no afecta significativamente el tiempo de sangría ni las pruebas globales de coagulación sanguínea, así como tampoco afecta la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más altas, se puede observar un incremento en tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y del tiempo de coagulación activada (TCA). Los incrementos en TTPa y TCA no están linealmente correlacionados con el incremento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y, por tanto, son inadecuados y no confiables para el monitoreo de la actividad de enoxaparina sódica.

8. PRECAUCIONES

No se administre por la vía Intramuscular.

- **Hemorragia**

Igual que con otros anticoagulantes, pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio. Si ocurre una hemorragia, se debe investigar su origen e instituir el tratamiento apropiado.

Enoxaparina sódica, como cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con cautela en condiciones con elevado potencial de sangrado, como

- deterioro de la hemostasia,
- antecedentes de úlcera péptica,
- enfermedad cerebrovascular isquémica reciente,
- hipertensión arterial severa no controlada,

- retinopatía diabética,
- cirugía neurológica u oftálmica reciente,
- uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia (ver Interacciones).

- **Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas**

El uso de Enoxaparina Inyectable para la tromboprofilaxis no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas. Se han reportado casos aislados de trombosis en prótesis mecánica de válvula cardíaca en pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas que han recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Los factores de confusión, incluyendo la enfermedad subyacente e insuficientes datos clínicos, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos fueron mujeres embarazadas en quienes la trombosis produjo muerte de la madre y del feto. Las mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo (ver: Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

- **Hemorragia en ancianos**

No se ha observado un incremento en la tendencia de sangrado en ancianos con las dosis profilácticas de enoxaparina sódica. Los pacientes ancianos (particularmente aquéllos pacientes de 80 años de edad y mayores) podrían estar en mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con las dosis terapéuticas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

- **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal hay un incremento de la exposición a enoxaparina sódica que aumenta en consecuencia el riesgo de hemorragia. Dado que la exposición a enoxaparina sódica aumenta significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min), se recomienda un ajuste de la dosis para los rangos de dosis terapéuticas y profilácticas. Aunque no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50mL/min) y leve (depuración de creatinina 50 a 80mL/min), se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso.

- **Bajo peso corporal**

Se ha observado un incremento en la exposición a enoxaparina sódica con dosis profilácticas (no ajustadas al peso) en mujeres de bajo peso corporal (< 45kg) y hombres de bajo peso corporal (< 57kg), lo cual puede llevar a un mayor riesgo de sangrado. Por tanto, se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso en estos pacientes.

- **Pacientes obesos**

Los pacientes obesos están en un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC >30 kg/m²) no ha sido completamente determinada y no hay consenso para un ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de tromboembolismo.

- **Monitoreo del conteo de plaquetas**

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con Heparinas de Bajo Peso Molecular. Si ocurre trombocitopenia, ésta usualmente aparece entre el 5º y el 21º días del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda que el conteo de plaquetas se mida antes del inicio de la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente durante el tratamiento. En la práctica, si se observa una disminución significativa confirmada del conteo de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y se debe cambiar al paciente a otra terapia.

9. INTERACCIONES

Se recomienda la discontinuación de los agentes que afectan la hemostasia antes de iniciar la terapia con enoxaparina sódica, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicamentos tales como: salicilatos sistémicos; ácido acetilsalicílico y AINEs como ketorolaco; dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel; glucocorticoides sistémicos; agentes trombolíticos y anticoagulantes; otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa. Si la combinación con estos agentes está indicada, enoxaparina sódica se debe usar bajo cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio cuando sea apropiado.

10. INCOMPATIBILIDADES

- **Inyección subcutánea:** No se mezcle con otros productos.
- **Inyección intravenosa (bolo) (para indicación IMEST solamente):** Enoxaparina sódica se puede administrar en forma segura con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

11. EMBARAZO Y LACTANCIA

Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia (ver: Mujeres embarazadas con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas y Prótesis mecánicas de válvulas cardíacas).

12. REACCIONES ADVERSAS

Enoxaparina ha sido evaluada en más de 15.000 pacientes, los cuales recibieron el medicamento en estudios clínicos. De estos, 1.776 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía ortopédica o abdominal que estuvieran en riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas, 1.169 en profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q y 10.176 para el tratamiento de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen de Clexane® (Enoxaparina sódica) administrado durante estos estudios clínicos varió dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg/día SC para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía o en pacientes médicos agudamente enfermos con restricción severa de la movilidad. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibieron enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/Kg SC cada 12 horas o 1,5 mg/Kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de la angina inestable e infarto agudo de miocardio no Q, la dosis fue 1 mg/Kg SC cada 12 horas y en los estudios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento con Clexane® (enoxaparina sódica) fue un bolo de 30 mg IV, seguido por 1 mg/Kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y reportadas en la experiencia post mercadeo están detalladas abajo.

Las frecuencias fueron definidas como se explica a continuación: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), o no conocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas post comercialización son asignadas al grupo de las reacciones adversas no conocidas.

- **Hemorragias**

En los estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más comúnmente reportada. Éstas incluyeron hemorragias mayores, reportadas máximo en un

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

4,2% de los pacientes (pacientes quirúrgicos¹) Algunos de estos casos fueron fatales.

Como con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir en la presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas con tendencia al sangrado, procedimientos invasivos o uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasis (Ver Advertencias y Precauciones, e Interacciones).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin EP-	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o IAM no Q	Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST
<u>Trastornos vasculares</u>	<i>Muy común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> Hemorragia Retroperitoneal	<i>Común:</i> Hemorragia*	<i>Muy común:</i> Hemorragia* <i>No Común :</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	<i>Común :</i> Hemorragia* <i>Raro:</i> hemorragia retroperitoneal	<i>Común:</i> Hemorragia* <i>No Común:</i> Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

*Tales como hematomas, equimosis diferentes al del sitio de la inyección, hematoma de la herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

- Trombocitopenia y Trombocitosis**

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes Médicos	Tratamiento en pacientes con TVP con o sin <u>EPEP</u>	Tratamiento en Pacientes con angina inestable o IAM no Q	Tratamiento de pacientes con IAM con elevación ST
<u>Trastornos sanguíneos</u>	<i>Muy común :</i> Trombocitosis*	<i>No Común:</i> Trombocito-	<i>Muy común:</i> Trombocitosis*	<i>No Común:</i> Trombocitope-	<i>Común:</i> Trombocitosis*

¹ En pacientes quirúrgicos las complicaciones hemorrágicas fueron consideradas complicaciones mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo o (2) si se acompañó de una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Hemorragias retroperitoneales o intracraneales fueron consideradas mayores todas las veces.

<u>y del sistema linfático</u>	<i>Común:</i> Trombocitopenia	penia*	<i>Común:</i> Trombocitopenia	nia	Trombocitopenia <i>Muy raro:</i> Trombocitopenia Inmunoalérgica
--------------------------------	----------------------------------	--------	----------------------------------	-----	---

*incremento plaquetario > 400 G/L

- **Otras reacciones adversas clínicamente relevantes**

Estas reacciones están presentadas abajo, en cualquier indicación, por sistema de clasificación de órganos, agrupadas por frecuencia y en orden decreciente de severidad.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Todas las indicaciones
<u>Trastornos del sistema inmune</u>	Común: Reacciones alérgicas Raro: Reacción anafiláctica/Reacción anafilactoide (Ver experiencia post mercadeo)
<u>Trastornos hepato biliares</u>	Muy común: Elevación de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas**)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Común: Urticaria, prurito, eritema, No común: dermatitis bulosa
<u>Trastornos generales y condiciones del sitio de la aplicación</u>	Común: Hematoma del sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, otras reacciones del sitio de la inyección* No común: Irritación local, necrosis de piel en el sitio de la inyección
Investigaciones	Raro: Hiperpotasemia

* Tales como edema en el sitio de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masas, dolor, o reacción en el sitio de la inyección.

** : Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior normal

12.1 Experiencia post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización de Clexane®, son eventos derivados de reportes espontáneos y

por lo tanto su frecuencia es no conocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmune:
 - reacción anafiláctica /anafilactoide incluyendo shock.
- Trastornos del sistema nervioso central:
 - cefalea
- Trastornos Vasculares:
 - se han reportado casos de hematoma espinal, o hematoma neuroaxial, por el uso concomitante de enoxaparina con anestesia espinal o epidural, o punciones espinales, que pueden resultar en varios grados de daño neurológico incluyendo parálisis de largo plazo o permanente (ver Anestesia espinal/epidural).
- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:
 - Anemia Hemorrágica
 - Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, y en algunos casos trombosis complicada con infartos de diferentes órganos o isquemia de extremidades (ver Sección 6: monitoreo de niveles plaquetarios).
 - Eosinofilia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Vasculitis cutánea, necrosis de piel usualmente en el sitio de la inyección (este fenómeno suele ser precedido por púrpura o placas eritematosas, infiltrado y dolor). El tratamiento con enoxaparina sódica debe ser discontinuado.
 - Nódulos en el sitio de la inyección: (Nódulos inflamatorios, los cuales no eran quistes con contenido de enoxaparina). Estos quistes se resolvieron pocos días después y no deben ser causa de discontinuación del tratamiento.
 - Alopecia.
- Trastornos hepatobiliares:
 - Lesión Hepática hepatocelular
 - Lesión hepática colestásica
- Trastornos Músculo-esqueléticas y de tejido conectivo

- Osteoporosis posterior a terapias a largo plazo (más de 3 meses)

13. TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS

- **Síntomas y severidad:** La sobredosis accidental con enoxaparina sódica después de la administración intravenosa, extracorpórea o subcutánea puede inducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral aún si la dosis es alta, es improbable que enoxaparina sódica se absorba en el tracto gastrointestinal.
- **Antídoto y tratamiento:** Los efectos anticoagulantes se pueden neutralizar sustancialmente con la inyección intravenosa lenta de protamina. La dosis de protamina depende la dosis de enoxaparina sódica inyectada: 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 1 mg de enoxaparina sódica, si la enoxaparina sódica se administró en las 8 horas previas. Se puede administrar una infusión de 0,5 mg de protamina por cada mg de enoxaparina sódica si el medicamento se administró más de 8 horas antes de la administración de protamina o si se determina que se requiere una segunda dosis de protamina. Después de 12 horas de la inyección de enoxaparina sódica, puede no requerirse la administración de protamina. Sin embargo, incluso con altas dosis de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es neutralizada completamente (máxima aproximadamente 60%) (Ver la información para prescribir de sales de protamina).

14. ALMACENAMIENTO

Manténgase a una temperatura no mayor a 30°C.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

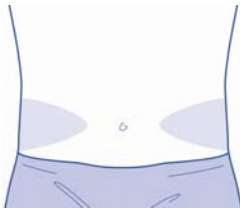
15. INSTRUCCIONES DE USO

– Técnica de administración subcutánea

En caso de auto-administración, el profesional de la salud le demostrará cómo debe aplicarse las inyecciones antes de ser dado de alta del hospital. Es fundamental que siga estrictamente estas instrucciones. Si tiene preguntas, asegúrese de que las aclaraciones le sean proporcionadas por el profesional de la salud. La adecuada inyección subcutánea (debajo de la piel) es fundamental para evitar el dolor y lastimaduras en el sitio de inyección.

Con el fin de evitar pinchazos accidentales después de la inyección, las jeringas prellenadas están equipadas con un sistema de seguridad automático.

Preparar el sitio para la inyección



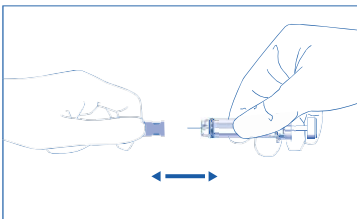
El sitio recomendado para la inyección es en el tejido graso de abdomen inferior. Este debe estar al menos 5 centímetros alejado del ombligo y hacia el costado.

Antes de la inyección, lave sus manos y limpie con alcohol (no frotar) el lugar elegido para la inyección. Seleccione un sitio diferente del abdomen inferior para cada inyección.

Preparar la jeringa antes de la inyección

Controlar la fecha de vencimiento en la etiqueta o el estuche. No usar si la fecha de uso es posterior a la fecha de vencimiento.

Controlar que la jeringa no está dañada y que el medicamento es una solución clara sin partículas. Si no es así utilizar otra jeringa.



Dosis preventivas (Profilaxis): 20 mg y 40 mg

- Retirar el tapón de protección de la aguja.

Es posible que aparezca una gota en el extremo de la aguja. Si esto ocurre, eliminar la gota antes de la inyección con pequeños golpecitos sobre la jeringa, con la aguja apuntando abajo.

La jeringa prellenada está lista para ser utilizada. No elimine el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.

Dosis Terapéuticas (Tratamiento): 60 mg, 80 mg y 100 mg

- Retirar el tapón de protección de la aguja.
- Ajustar la dosis a inyectar (si es necesario):

La dosis de medicamento a inyectar deberá ajustarse dependiendo del peso del paciente; por esto cualquier exceso de medicamento deberá expulsarse antes de iniciar la inyección. Sostenga la jeringa con la punta hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa), y expulse el exceso de medicamento en un recipiente adecuado.

NOTA: Si el exceso de medicamento no es descartado antes de la inyección, el dispositivo de seguridad no será activado al finalizar la inyección.

Cuando no hay necesidad de ajustar la dosis, la jeringa prellenada está lista

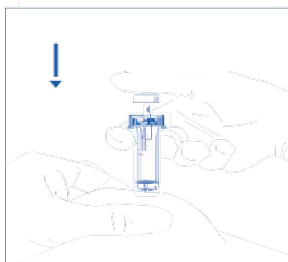
para ser utilizada. No expulsar el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.

Es posible que aparezca una gota en el extremo de la aguja. En este caso, eliminar la gota antes de la inyección con pequeños golpecitos en el cuerpo de la jeringa, con la aguja hacia abajo.

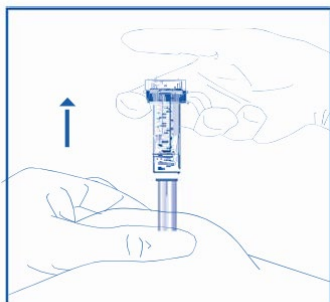
Administración de la inyección (todas las dosis: 20, 40, 60, 80 y 100 mg)



Recostado o sentado en una posición confortable, tomar un pliegue cutáneo sostenido entre el dedo pulgar e índice.



Mantenga la aguja en ángulo recto con el pliegue cutáneo e inyectar en el pliegue de la piel. Este pliegue debe ser mantenido durante toda la inyección. Complete la inyección utilizando todo el medicamento de la jeringa.



Una vez que el émbolo es presionado hasta el fondo el sistema de seguridad se activa automáticamente. Este protege la aguja utilizada.

Para activar el sistema de seguridad se debe presionar el émbolo hacia abajo hasta el fondo.

NOTA: el sistema de seguridad sólo puede ser activado una vez que la jeringa esté completamente vacía.

Descarte inmediatamente la jeringa en un recipiente seguro.

Para mayor información contacte a su médico.

Imp./ Distr.:

sanofi -aventis de Colombia S.A. Bogotá.

sanofi -aventis del Ecuador S.A. Quito-Ecuador.

sanofi -aventis del Perú S.A.

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

sanofi -aventis de Venezuela S.A.

sanofi -aventis de Guatemala

S.A. sanofi -aventis de Panamá

S.A.

sanofi -aventis de República Dominicana

Titular Rep. Dominicana: sanofi-aventis de la República Dominicana, S.A.

Representante exclusivo en Paraguay: sanofi-aventis Paraguay S.A.

Av. Costanera y Calle 3. Parque. Industrial Barrail. Asuncion - Paraguay.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P.

y B.S.

Clexane® 20 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 02684-04-EF.

Clexane® 40 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 02685-04-EF.

Clexane® 60 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 05061-0404-EF.

Clexane® 80 mg: Reg. San. M.S.P. y B.S. N°: 05060-0404-EF.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA.

D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin -Reg. Prof. N°: 4372.

"EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGIA EMERGENCIAS MEDICAS. AVDA. GRAL. SANTOS C/ TEODORO S. MONGELOS - TEL: 204-800".

Importado de: sanofi-aventis de Panamá S.A

Manuf.: Sanofi Winthrop Industrie, Francia / France

Presentaciones:

Estuche por 2 Jeringas prellenadas con sistema de seguridad

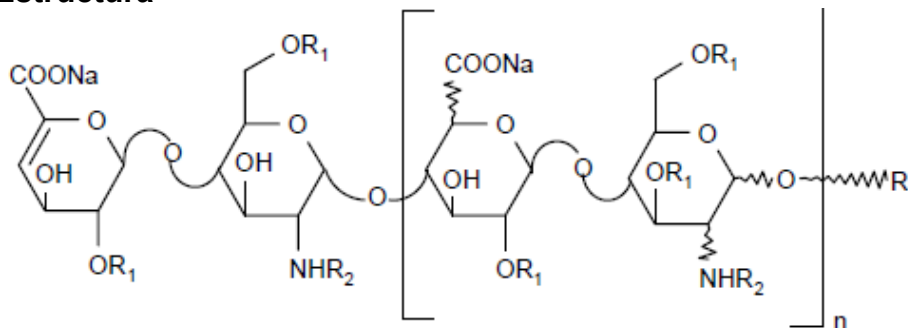
Estuche por 10 Jeringas prellenadas con sistema de seguridad

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

CCDSv13 – LRC – 09 de Febrero de 20172017

Revisión Febrero/2017

Estructura



$R_1 = \text{H or SO}_3\text{Na}$ and $R_2 = \text{SO}_3\text{Na or COCH}_3$

R	X = 15 to 25 %		n = 0 to 20
	100 - X	H	n = 1 to 21

X= Porcentaje de cadena de polisacárido conteniendo 1.6 derivado de anhidro en el extremo reductor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ NDA 20-164, S001, 28 September 1993
- ² NDA 20-164, 26 July 1991, Human Pharmacokinetics and Bioavailability Summary, Vol. 1, p. 116
- ³ NDA 20-164, 26 July 1991, Nonclinical Pharmacology and Toxicology Summary, Introduction, Vol. 1, p. 81
- ⁴ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (c)(4), Drug Product, Specifications and Analytical Methods, Vol. 1, p. 81
- ⁵ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (c)(4)(III.3), Drug Product, Packaging, Vol. 1, p. 51
- ⁶ General: look in the dossiers under Drug Product, Composition of dosage form
- ⁷ NDA 20-164, S036, Foreign Marketing History, p. 3-1-214 to 215
- ⁸ MAA (France), 1987-11-01, Document number 101114, Pharmaceutical Expert report, Section IIA, Composition, Vol. 1, p. 15 to 16
- ⁹ Original NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(1)(ii)(B) Composition, Vol. 4, p.6
- ¹⁰ NDA 20-164, S015, Item 3.4.1 (Vol. 002, 3-1, p. 10) and Item 3.4.2, Drug Product: Quantitative Composition (Vol. 002, 3-1, p. 11)
- ¹¹ NDA 20-164, S043, Multidose vial presentation, Section 4.A.2.3, Composition, Vol. 1, p. 69
- ¹² Canadian dossier, NC02, Section 2.3.P.1 (b), Composition of dosage form, p. 47
- ¹³ Company Core Data Sheet, Version 5, Added based on continued availability of 10 ml multi-dose vial; refer to email from M. Nouyrgat
- ¹⁴ Supporting documentation found in UK dossier
- ¹⁵ NDA 20-164, S030, Drug Product, Item 4.3.1, Qualitative and Quantitative Composition, Vol 2, p. 2-6
- ¹⁶ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(1)(ii), Drug Product Specifications, Vol. 4, p. 57
- ¹⁷ See local dossier (such as UK).
- ¹⁸ NDA 20-164, S030 Amendment (1999-12-29), Carton labeling, p. 1-139, 1-142 to 143
- ¹⁹ NDA 20-164, 26 July 1991, Prophylaxis in hip replacement surgery, Section (c)(2), Intended Use, Vol. 1, p.34 and[Section (d)(5)(iv) Study ENO 884, "Evaluation of Enoxaparin Efficacy and Safety for the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Elective Total Hip Replacement " (Vol. 32, p.2), PK 523, "A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Enoxaparin Low Molecular Weight Heparin and Fixed Dose Calcium Heparin in Patients Undergoing Elective Hip Surgery" (Vol. 35, p.1), PK 525, "Multiple-Dose, Open-Label Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Versus Heparin for the Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis Following Total Hip

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

Replacement Surgery" (Vol. 43, p.1), PK 526, "Multiple-Dose, Double Blind Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin for the Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis Following Total Hip Replacement Surgery" (Vol. 59, p.1).

²⁰ NDA 20-164, S002, 20 May 1994, Prophylaxis in knee replacement surgery, Supporting studies PK 527, "Enoxaparin 30 mg bid as Prophylaxis of Thromboembolism in Patients Undergoing Major Knee Surgery: A 14 Day Maximum Multicenter Placebo-Controlled Double-Blind Study"; PK 547, "Multiple- Dose, Open Label Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Compared to Unfractionated Heparin for the Prevention of Post-Operative Venous Thromboembolism Following Total Knee Replacement", and Integrated Summary of Efficacy, Vol. 3, p. 8-2-026,030, 034,042

²¹ NDA 20-164, S008, 27 December 1995, Prophylaxis in abdominal surgery, PK 567, "A Phase III, Double Blind, Two Parallel Groups, Randomized Trial to Compare the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg s.c.o.d. and unfractionated heparin 5000 IU s.c. t.i.d. during 10 ± 2 days for Prevention of Deep Venous Thrombosis (DVT) in 800 Evaluable Patients After Planned Elective Curative Cancer Surgery" (Vol. 11, p. 8-5-16,17,52,56); PK 568, "A Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg Once Daily with Calcium Heparin 5000 Units Thrice Daily Both Administered Subcutaneously for a Maximum of 10 days, as Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Colorectal Surgery" (Vol. 24, p. 8-18-9,10,64,68); PK 524, "A Multicenter Randomized, Double-Blind Clinical Trial In the Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis Comparing Enoxaparin (a Low Molecular Weight Heparin) to Standard Heparin, in General Surgical Patients" (Vol. 48, p. 8-42-1); PK 535, "An Open, Two Parallel Group, Randomized Comparison of Two Drug Regimens in the Prevention of Deep Venous Thrombosis in 100 Patients undergoing Elective Major Abdominal Surgery", (Vol. 58, p. 8-52-1) [and RP 54563 Integrated Summary of Efficacy, Vol. 65, p. 8-59-21,27-32; RP54563 Clinical Summary and Results of Statistical Analysis, Vol. 1, p. 2-1-107 to 113, 115]

²² NDA 20-164, S010, 29 March 1996, Extended prophylaxis following hip replacement surgery, Supporting studies ENX 491001, "Efficacy and Safety Evaluation of Enoxaparin (Lovenox) 40 mg/day in the Prophylaxis of Late-Occurring Deep Venous Thrombosis following Total Hip Replacement From Week 2 Until Week 5 After Surgery. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study" (Vol. 2, p. 8-1-36); PK 537, "A Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Parallel Group, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Prolonged Administration of Enoxaparin 40 mg sc od during the first three post-discharge weeks in the prevention of deep venous Thrombosis in 260 patients Undergoing Elective Total Hip Replacement" (Vol. 9, p. 8-8-1)

²³ NDA 20-164, S036, 10 December 1999, Item 3.1, Section 3, Intended Use, Vol. 1, p. 3-1-211 and RP 54563 Integrated Summary of Efficacy (Study ENX 395006, MEDENOX, "A Phase III, Multicenter, Three Parallel-Group, Randomized, double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of Enoxaparin, 20 and 40 mg, Administered Subcutaneously, once Daily, for 10 (± 4) days, in the Prophylaxis of Venous Thromboembolism, in Patients Hospitalized with an Acute Medical Disorder"), [Vol. 32, p. 8-32-33 to 37(Comparison and analysis of results of controlled trials), 46 to 47 (Conclusions)].

²⁴ NDA 20-164, S015, 22 February 1997, RP 54563 Integrated Summary of Efficacy, Vol. 8-21, p. 66-70 and Item 2.2, Intended Use, Vol. 1, p. 77; Study CPK-2091, "Efficacy and safety of an outpatient anticoagulant regimen consisting of a fixed dose of 1 mg/kg of enoxaparin administered subcutaneously twice daily compared with a standard inpatient anticoagulant regimen consisting of unfractionated heparin administered by continuous intravenous infusion: a randomized open label study in patients with proximal deep vein thrombosis" (Vol. 22, p. 1); Study RP54563Q-529, "A Multicenter, Randomized, Partially-Blind, Parallel Group, Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Twice and Once-daily subcutaneously Administered Enoxaparin and Continuous Infusion Heparin in the Treatment of Patients with Deep Vein Thrombosis with or without Pulmonary Embolism", (Vol. 25, p. 1)

²⁵ MAA (France), 1987-11-01, Part IV, Clinical Expert Report, Section 1.3.1, Hemodialysis (Supporting Study DN100544, "Study of the Antithrombotic Efficacy and Safety of Enoxaparin during Hemodialysis Sessions"), Vol. 1, p. 162

²⁶ NDA 20-164, S016, 3 March 1997, Integrated Summary of Efficacy, Vol. 034, Vol. 8-19, p. 48-49 and Item 2.2, Intended Use, Vol.1., p. 85; Supporting Study RP54563Q-303, "The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (Unstable Angina and Non-Q-Wave MI): A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin", (Vol. 020, 8-14, p. 1).

²⁷ NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.5.1.1.1, Intended use, p. 9 (see CCDS version 6)

²⁸ NDA 20-164, S008, RP54563 Integrated Summary of Efficacy (Studies PK567, "A Phase III, Double Blind, Two Parallel Groups, Randomized Trial to Compare the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg s.c.o.d. and unfractionated heparin 5000 IU s.c. t.i.d. during 10 ± 2 days for Prevention of Deep Venous Thrombosis (DVT) in 800 Evaluable Patients After Planned Elective Curative Cancer Surgery" and PK 568, "A Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg Once Daily with Calcium Heparin 5000 Units Thrice Daily Both Administered Subcutaneously for a Maximum of 10 days, as Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Colorectal Surgery"), Vol. 65, p. 8-59-11,12, 27-32 (see CCDS version 6).

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- ²⁹ Company Core Data Sheet, Version 2, the new text includes information with regards to dosage ranges in surgical patients which reflects dosage ranges used in different countries.
- ³⁰ NDA 20-164, S008, RP 54563 Integrated Summary of Effectiveness, Vol. 65, p. 8-59-11
- ³¹ NDA 20-164, S008, RP 54563 PK 567, "A Phase III, Double Blind, Two Parallel Groups, Randomized Trial to Compare the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg s.c.o.d. and unfractionated heparin 5000 IU s.c. t.i.d. during 10 ± 2 days for Prevention of Deep Venous Thrombosis (DVT) in 800 Evaluable Patients After Planned Elective Curative Cancer Surgery", Design and plan of the study, Vol. 11, p. 8-5-16.
- ³² NDA 20-164, S008, RP 54563 PK 568, "A Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg Once Daily with Calcium Heparin 5000 Units Thrice Daily Both Administered Subcutaneously for a Maximum of 10 days, as Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Colorectal Surgery", Treatments and dosage regimen, Vol. 24, p. 8-18-10.
- ³³ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(1.1.4), Integrated Summary of Effectiveness, European Clinical Trials [100548 "Determination of the daily dosage and the optimal regimen of administration of Enoxaparin in the prevention of thrombo-embolic episodes in orthopedic surgery (MAA France, Section B.1.1. Dose-ranging trials)], [100549 "Comparative trials of two frequencies of administration of 40 mg of Enoxaparin via the subcutaneous route in the prevention of thrombo-embolism in orthopedic surgery (total hip replacement) (MAA France, Section B.1.1. Dose-ranging trials)], [100556 "Comparative study of the efficacy and tolerance of Enoxaparin when given at a dose of one subcutaneous injection of 40 mg/day, as compared to calcium heparin given at a dose of three subcutaneous injections of 5000 IU/day, in the prevention of thrombo-embolic episode in orthopedic surgery (total hip replacement) (MAA France, Section B.1.3 Controlled clinical trials)], Vol. 77, p. 12.
- ³⁴ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(vii) Integrated Summary of Effectiveness (Supporting studies ENO 884 "Evaluation of Enoxaparin Efficacy and Safety for the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Elective Total Hip Replacement ", PK 523 "A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Enoxaparin Low Molecular Weight Heparin and Fixed Dose Calcium Heparin in Patients Undergoing Elective Hip Surgery", PK 525 "Multiple-Dose, Open-Label Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Versus Heparin for the Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis Following Total Hip Replacement Surgery", PK 526 "Multiple-Dose, Double Blind Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin for the Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis Following Total Hip Replacement Surgery"), Vol. 77, p. 17 (Table 1.1) and 47.
- ³⁵ NDA 20-164, S002, Integrated Summary of Effectiveness (Supporting studies PK527 "Enoxaparin 30 mg bid as Prophylaxis of Thromboembolism in Patients Undergoing Major Knee Surgery: A 14 Day Maximum Multicenter Placebo-Controlled Double-Blind Study" and PK547 "Multiple- Dose, Open Label Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Compared to Unfractionated Heparin for the Prevention of Post-Operative Venous Thromboembolism Following Total Knee Replacement"), Vol. 3, p. 8-2-011.
- ³⁶ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(viii)(1.1.5), Integrated Summary of Effectiveness, Rationale for dosage regimens chosen, Vol. 77, p.12.
- ³⁷ Company Core Data Sheet, Version 2, the new text includes information with regards to dosage ranges in surgical patients which reflects dosage ranges used in different countries, particularly, the 30 mg twice daily regimen used in North America.
- ³⁸ NDA 20-164, 26 July 1991, Study PK 526, "Multiple-Dose, Double Blind Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin for the Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis Following Total Hip Replacement Surgery", Table 9, Vol. 59, p. 98.
- ³⁹ NDA 20-164, 26 July 1991, Study PK 525, "Multiple-Dose, Open-Label Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Versus Heparin for the Prevention of Post-Operative Deep Vein Thrombosis Following Total Hip Replacement Surgery", Table 9, Vol. 43, p. 101.
- ⁴⁰ NDA 20-164, 26 July 1991, Study PK 523, "A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Enoxaparin Low Molecular Weight Heparin and Fixed Dose Calcium Heparin in Patients Undergoing Elective Hip Surgery", Table 8, Vol. 35, p. 76.
- ⁴¹ NDA 20-164, 26 July 1991, Study ENO 884, "Evaluation of Enoxaparin Efficacy and Safety for the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Elective Total Hip Replacement ", Table 9, Vol. 32, p. 75.
- ⁴² NDA 20-164, S008, RP54563 PK567 ("A Phase III, Double Blind, Two Parallel Groups, Randomized Trial to Compare the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg s.c.o.d. and unfractionated heparin 5000 IU s.c. t.i.d. during 10 ± 2 days for Prevention of Deep Venous Thrombosis (DVT) in 800 Evaluable Patients After Planned Elective Curative Cancer Surgery"), Vol. 11, p. 8-15-16, 67.
- ⁴³ NDA 20-164, S008, RP54563 PK568 ("A Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Safety of Enoxaparin 40 mg Once Daily with Calcium Heparin 5000 Units Thrice Daily Both Administered Subcutaneously for a Maximum of 10 days, as Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Patients Undergoing Colorectal Surgery"), Vol. 24, p. 8-18-10, 78.

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- ⁴⁴ NDA 20-164 refiled, 30 December 1991, "Consensus Conference. Prevention of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. JAMA 1986; 256:744-9", Vol. 1, p. 95.
- ⁴⁵ NDA 20-164, S010, Section 2.2, Intended Use (Supporting Studies ENX 491001, "Efficacy and Safety Evaluation of Enoxaparin (Lovenox) 40 mg/day in the Prophylaxis of Late-Occurring Deep Venous Thrombosis following Total Hip Replacement From Week 2 Until Week 5 After Surgery. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study" and PK 537, "A Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Parallel Group, Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Prolonged Administration of Enoxaparin 40 mg sc od during the first three post-discharge weeks in the prevention of deep venous Thrombosis in 260 patients Undergoing Elective Total Hip Replacement"), Vol. 1, P. 2-1-18 to 19.
- ⁴⁶ Company Core Data Sheet, Version 2, the cross-reference is important to refer to the special directions regarding Spinal/Epidural Anesthesia and Percutaneous coronary revascularisation procedures.
- ⁴⁷ NDA 20-164, S036, Section 8.4.1, RP54563 ENX395006 (Medenox) "A Phase III, Multicenter, Three Parallel-Group, Randomized, double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of Enoxaparin, 20 and 40 mg, Administered Subcutaneously, once Daily, for 10 ($\pm$ 4) days, in the Prophylaxis of Venous Thromboembolism, in Patients Hospitalized with an Acute Medical Disorder", Vol. 2, p.8-2-19 to 20, 69 (Table 23), 72 to 73, 93 to 97.
- ⁴⁸ NDA 20-164, S036, RP 54563 Integrated Summary of Efficacy, Summary and conclusions of integrated efficacy findings, Vol. 32, p.8-32-46 to 47.
- ⁴⁹ NDA 20-164, S015, RP54563 Integrated Summary of Efficacy, Vol. 37, 8-21, p. 20 (Table 2), 25 (Table 4).
- ⁵⁰ NDA 20-164, S015, RP54563 Integrated Summary of Safety, Vol. 38, 8-21a, p. 14, 15, 17.
- ⁵¹ NDA 20-164, S015, Report RP54563q-529, "A Multicenter, Randomized, Partially-Blind, Parallel Group, Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Twice and Once-daily subcutaneously Administered Enoxaparin and Continuous Infusion Heparin in the Treatment of Patients with Deep Vein Thrombosis with or without Pulmonary Embolism", Vol. 25, 8-11, p. 51.
- ⁵² MAA (France), 1987-11-01, Study DN100551 "Comparative Study of the Effectiveness and Tolerance of Three Doses of Enoxaparin (0.75, 1, and 1.25 mg/kg) in the Prevention of Thrombosis of the Extracorporeal Circuit During Hemodialysis of Patients with Chronic Renal Failure", Conclusion, Vol. 30, p. 207.
- ⁵³ MAA (France), 1987-11-01, Study DN100552 "Study of the Efficacy and Clinical Safety of Enoxaparin Administered During Hemodialysis Sessions to Renal Failure Patients Presenting a High Risk of Hemorrhage", Summary, Vol. 31, p. 3, 25-26 (Item 4.2, the dose administered).
- ⁵⁴ MAA (France), 1987-11-01, Study DN100544 "Study of the Antithrombotic Efficacy and Safety of Enoxaparin during hemodialysis Sessions", Protocol Section 2.5, Dosage, Vol. 33, p. 36.
- ⁵⁵ MAA (France), 1987-11-01, Study DN100551 "Comparative Study of the Effectiveness and Tolerance of Three Doses of Enoxaparin (0.75, 1, and 1.25 mg/kg) in the Prevention of Thrombosis of the Extracorporeal Circuit During Hemodialysis of Patients with Chronic Renal Failure", Effectiveness, Vol. 30, p. 206.
- ⁵⁶ MAA (France), 1987-11-01, Study DN100551 "Comparative Study of the Effectiveness and Tolerance of Three Doses of Enoxaparin (0.75, 1, and 1.25 mg/kg) in the Prevention of Thrombosis of the Extracorporeal Circuit During Hemodialysis of Patients with Chronic Renal Failure", Section 3.1, Results of the evaluation of effectiveness, Vol. 30, p. 222 to 225.
- ⁵⁷ MAA (France), 1987-11-01, Study DN100544 "Study of the Antithrombotic Efficacy and Safety of Enoxaparin during hemodialysis Sessions", Section 2.9, Dosage, Vol. 33, p. 21.
- ⁵⁸ NDA 20-164, S016, Report RP54563-303 (ESSENCE) "The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (Unstable Angina and Non-Q-Wave MI): A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin", Vol. 29, 8-14, p. 14 (Overall Study Design), 62-65.
- ⁵⁹ NDA 20-164, S016, RP54563 Integrated Summary of Efficacy, Vol. 34, 8-19, p. 48-49.
- ⁶⁰ NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.5.4.2.2.2 Differences in dosing regimens. [Table 3] (see CCDS version 6)
- ⁶¹ NDA 20-164, S074, Module 5, Study report XRP 4563B-3001(EXTRACT-TIMI 25) "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Section 5.3.5.1.1. Dosage schedule (3.3.2). [Table 2] (see CCDS version 6)
- ⁶² NDA 20-164, S074, Module 2, Section [2.7.3.1.2.2.1 Design of the ExTRACT study. Dosing rationale for dose adaptations of enoxaparin - Percutaneous coronary intervention] (see CCDS version 6)
- ⁶³ NDA 20-164, S008, Pediatric Precaution revised to comply with 21 CFR 201.57(f)(9) revision posted in Federal Register 13 December 1994, Vol. 1, p. 2-1-11.
- ⁶⁴ NDA 20-164, S043, Multidose vial presentation, See prescribing information for Fragmin (dalteparin sodium injection) and Innohep (tinzaparin sodium injection).

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- ⁶⁵ Company Core Data Sheet, Version 4. Gershanik, J., et. al., "The Gasping Syndrome and Benzyl Alcohol Poisoning." The New England Journal of Medicine, Nov. 25, 1982, pg. 1384-1388.
- ⁶⁶ Company Core Data Sheet, Version 4. "Neonatal Deaths Associated With Use Of Benzyl Alcohol-United States." Centers for Disease Control and Prevention: Morbidity and Mortality Weekly Report, June 11, 1982/31(22):290-1.
- ⁶⁷ Company Core Data Sheet, Version 4. EU Excipients Guideline: Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use.
- ⁶⁸ NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.5.3.2.1 Dosing rationale for dose adaptation of enoxaparin -[Age] (see CCDS version 6)
- ⁶⁹ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(3)(vii), Study 100539 "Kinetic typology study of the anti-Xa activity of enoxaparin in the elderly following repeated subcutaneous administration of one dose of 40 mg/day over 10 days", Vol. 26, p. 108.
- ⁷⁰ Bruno, Rene, Retout, Sylvie. "PK/PD analysis of enoxaparin TIMI 11a data," October 3, 2000. (see CCDS version 7)
- ⁷¹ Company Core Data Sheet, Version 2, "Renal impairment" converted into a heading due to inclusion of subheadings.
- ⁷² Sanderink, Ger-Jan. "Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Enoxaparin and Recommendation for Dosage Adjustment," February 15, 2001. (see CCDS version 7)
- ⁷³ Guimart, Colette, Jariwala, Navin. Study Report RP54563Q-146 "A multicenter, open label, parallel group study of the pharmacokinetics of enoxaparin after repeated subcutaneous administration in mild, moderate, and severe renal impairment in comparison with healthy volunteers," July 17, 2000; Section 9, p. 54; Section 5.2.1.1, p. 26; Section 5.1.1, p. 20; Section 7.2.1, p. 42 and 44; Section 10, p. 55. (see CCDS version 7)
- ⁷⁴ Guimart, Colette, Quagliaroli, Daniel. Study Report RP54563Q-130 "A multicenter, open, randomized, parallel group study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin at doses of 1.0 mg/kg b.i.d. and 1.5 mg/kg o.d. subcutaneously for 4 days in patients with mild renal impairment and healthy volunteers and for 1 day in patients with moderate or severe renal impairment," August 28, 2000. (see CCDS version 7)
- ⁷⁵ Company Core Data Sheet, Version 2, Inclusion of new subheadings "Severe renal impairment" and "Moderate and Mild renal impairment" and new text. Also, inclusion of new tables corresponding to dosage recommendations in severe renal impairment. Reason: The previous CDS text is based on preliminary studies using single-subcutaneous administrations. New pharmacokinetic studies have been performed. New pharmacokinetic data have shown a significant increase in exposure in patients with severe renal impairment, potentially increasing the risk of bleeding. Therefore dose reduction is necessary in those patients. Because the increase in exposure in patients with mild and moderate renal impairment was only marginal, a specific dose recommendation could not be made, but it was deemed necessary to include a precaution statement to alert the physicians to closely observe those patients.
- ⁷⁶ NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.7.3, Analysis of clinical information relative to dosing recommendations, p. 59.
- ⁷⁷ NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.5.3.2.1 Dosing rationale for dose adaptation of enoxaparin – [Renal impairment] (see CCDS version 6)
- ⁷⁸ NDA 20-164, 26 July 1991, ISE, Vol. 77, p. 9.
- ⁷⁹ NDA 20-164, 26 July 1991, ISE, European Clinical Trials, Vol. 77, p. 12.
- ⁸⁰ Clinical Overview Enoxaparin and Neuraxial Anesthesia, R. Boiron, MD, 30-Jan-2014
- ⁸¹ NDA 20-164, 26 July 1991, Study 100537 "Comparative study of the linear resorption of enoxaparin (20, 40, 60, 80 mg) given as a single subcutaneous injection in twelve healthy subjects", Vol. 30, p. 165.
- ⁸² NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.5.4.2.2.2, Differences in dosing regimens [Table 3] (see CCDS version 6)
- ⁸³ NDA 20-164, 26 July 1991, Section 5.2.1, Use in hemodialysis, Vol. 75, p. 81-83.
- ⁸⁴ MAA (France), 1987-11-01, Study DN100551 "Comparative Study of the Effectiveness and Tolerance of Three Doses of Enoxaparin (0.75, 1, and 1.25 mg/kg) in the Prevention of Thrombosis of the Extracorporeal Circuit During Hemodialysis of Patients with Chronic Renal Failure", Section 5, Conclusion, Vol. 30, p. 232 to 233.
- ⁸⁵ MAA (France), 1987-11-01, Study DN100544 "Study of the Antithrombotic Efficacy and Safety of Enoxaparin during Hemodialysis Sessions", Section 2.2, Administration of the treatments, Vol. 33, p. 14.
- ⁸⁶ MAA (France), 1987-11-01, Injection technique, Vol. 40, p. 34.
- ⁸⁷ Investigator Brochure (Edition 14), Section 7.2.6, Administration, p. 82.
- ⁸⁸ NDA 20-164, S031, 08 September 1999, Reason for change: With the approval of weight-adjusted dosing in dossiers S-015 (DVT Treatment) and S-016 (Unstable Angina) purging drug from the 60, 80 and 100 mg graduated prefilled syringes is frequently required to provide the appropriate dose to the individual patient. Therefore, this statement requires some clarification of the circumstance under which the practitioner should avoid expelling the air bubble from the prefilled syringe. [Note: 30 and 40 mg listed in this supplement]
- ⁸⁹ NDA 20-164, S074, Module 2, Clinical Overview, Section [2.5.4.2.2.2 Differences in dosing regimens] (see CCDS version 6)
- ⁹⁰ NDA 20-164, S074, Module 2, Quality Overall Summary, Section [2.3.P.2.6 Compatibility] (see CCDS version 6)

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- ⁹¹ Supporting document. Pharmaceutical form for the administration of the intravenous bolus in Acute STEMI indication (PCI and coronary angioplasty wording).
- ⁹² Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217-26.
- ⁹³ NDA 20-164, S074, Study report XRP 4563B-3001(ExTRACT-TIMI 25) "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Vol. 3001, p.161.
- ⁹⁴ NDA 20-164 refilled, 30 December 1991, Majerus, P.W. et al. Anticoagulant, Thrombolytic and Antiplatelet Drugs, in Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. (Goodman A.G. et al. Eds.) Eighth Edition, Pergamon Press, New York, 1990, 1311-31.
- ⁹⁵ Clinical Overview "Enoxaparin And History Of Heparin-Induced Thrombocytopenia" M. Berthon, PharmD (09-Feb-2017 / GPE-CL-2017-00111)
- ⁹⁶ MAA Variation 8 (France), Variation dossier 1996-12-05, Document reference No. 3.3, "Jamieson D.M., Gull M.F., Wray B.B., and May J.R. Metabisulfite sensitivity: case report and literature survey.", Vol. 8, p. 28.
- ⁹⁷ MAA Variation 8 (France), Variation dossier 1996-12-05, Volume II.A, Composition of the medicinal product, Section 4.4, Justification of qualitative composition, Vol. 4, p. 11.
- ⁹⁸ NDA 20-164, 26 July 1991, Precautions
- ⁹⁹ Clinical Overview Enoxaparin and Neuraxial Anesthesia, R. Boiron, MD, 30-Jan-2014
- ¹⁰⁰ Company Core Data Sheet, Version 4. US Code of Federal Regulations: 21 CFR 201.22: Prescription drugs containing sulfites; required warning statements.
- ¹⁰¹ Review article. Dolenska S. "Neuroaxial blocks and LMWH thromboprophylaxis", *Hospital Medicine*, December 1998, Vol. 59, No. 12, p. 940-3.
- ¹⁰² EMEA/CPMP/PhVWP/4452/00, 30 November 2000. Minimum SPC Wording for Unfractionated Heparins and Low Molecular Weight Heparins regarding the Risk of Epidural or Spinal Haematoma agreed by the PhVWP in November 2000.
- ¹⁰³ Review article. Vandermeulen EP, Van Aken H, and Vermeylen J. "Anticoagulants and Spinal-Epidural Anesthesia". *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
- ¹⁰⁴ Horlocker TT, "Low Molecular Weight Heparin and Neuraxial Anesthesia". *Thromb Res* 2001; 101:V141-V154.
- ¹⁰⁵ Review article. Horlocker TT and Heit JA. "Low Molecular Weight Heparin: Biochemistry, Pharmacology, Perioperative Prophylaxis Regimens, and Guidelines for Regional Anesthetic Management". *Anesth Analg* 1997;85:874-85.
- ¹⁰⁶ NDA 20-164, S005, 19 December 1995, Appendix: J. Hinson, Cornwell P. Summary and analysis of cases reported to Rhone-Poulenc Rorer of epidural bleeding and epidural hematoma during neuraxial anesthesia. FDA correspondence dated 27 September 1995.
- ¹⁰⁷ CTD dossier "neuraxial (spinal/epidural) hematoma" dated Jan 2010. Authors C. Janiak-Bolzinger and B. Debeugny
- ¹⁰⁸ Horlocker TT and Wedel DJ. "Neuraxial Block and Low-Molecular-Weight Heparin: Balancing Perioperative Analgesia and Thromboprophylaxis". *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 23(6) Supp 2: 34-177, 1998.
- ¹⁰⁹ NDA 20-164, S040, ongoing safety surveillance.
- ¹¹⁶ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1 Dosing indications related to PCI. (3.3.2.4) [Hemostasis after PCI (sheath removal)] (see CCDS version 6)
- ¹¹⁷ Company Core Data Sheet, Version 5, Study RP 54563-303 (ESSENCE), "The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (Unstable Angina and Non-Q-Wave MI): A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin".
- ¹¹⁸ Company Core Data Sheet, Version 5, Collet, J.P.H. et al. Percutaneous Coronary Intervention After Subcutaneous Enoxaparin Pretreatment in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Circulation* 2001;103:658-663.
- ¹¹⁹ NDA 20-164, S040, S045, S046, S050, ongoing safety surveillance (see Company Core Data Sheet, version 3).
- ¹²⁰ MAA (France), Clinical expert report, (supporting studies DN100495 "Evaluation in vitro of the effects of heparin on various tests of platelet aggregation and on the binding of fibrinogen to platelets; DN100032 "Single rising dose tolerance study of PK 10169 in healthy male volunteers"), Vol. 1, p. 143.
- ¹²¹ NDA 20-164, 26 July 1991, ISS, Section 8.0, Clinical Laboratory Evaluations, p. 105-14.

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- 122 NDA 20-164, S015, Study Report RP 54563q K91006: "Open single ascending dose pharmacokinetic and tolerance study of enoxaparin after S.C. administration of 1.0 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1.5 mg/kg, and 2.0 mg/kg in sixteen normal healthy volunteers.", Vol. 006, 6-1, p. 74-77, 84, 85, 87.
- 123 NDA 20-164, S015, Study Report RP 54563q K91107: "Efficacy and safety of enoxaparin administered as a single, daily subcutaneous injection for the treatment of venous thromboembolic disease", Vol. 013, Vol. 6-8, p. 31-34.
- 124 MAA (France), 1987-11-01, Clinical Expert Report, Section 1.2.3 [Activated partial thromboplastin time (APTT) and activated cephalin time (ACT or KCT); Supporting studies DN32/DN33, 100032 "Single rising dose tolerance study of PK 10169 in healthy male volunteers"; DN100540 "A new low molecular weight heparin fragment (PK 10169): in vitro and in vivo studies"; DN100493 "Comparative study of the effects of PK 10169 and a placebo in the biological parameters: coagulation, fibrinolysis"; 105640 "A two-way crossover, double-blind trial to compare pharmacodynamics of two enoxaparin formulations (40 mg enoxaparin solutions with and without metabisulfite) after a single subcutaneous injection in 16 healthy young male volunteers" (NDA 20-164, refilled, Vol. 2.12, p. 66)], Vol. 1, p. 140.
- 125 MAA (France), 1987-11-01, Clinical Expert Report, Section 2.4.3 [Studies of variations of APTT], Vo. 1, p. 178-9.
- 126 NDA 20-164, 26 July 1991, Warnings
- 127 NDA 20-164, S015, added to Precautions as it is a well established condition under which the increased risk of hemorrhage exists.
- 128 Company Core Data Sheet, Version 4. Statement included to refer to specific drug interactions as an additional condition with increased potential for bleeding.
- 129 Company Core Data Sheet, Version 3, Text relocated from Warnings section and revised.
- 130 Delahayes, Jean, Riffitts, Michael, Spiro, Theodore E. Rhone-Poulenc Rorer internal Medical Report, July 30, 1999, "The Effect of Advanced Age on the Efficacy and Safety of Enoxaparin: Analyses of Data from Pivotal Clinical Studies, Post-Marketing Surveillance and Published Literature." (see CCDS version 2)
- 131 Furst, John, Radley, David. "Integrated Summary of Safety RP54563," September 1, 1999. (see CCDS version 2)
- 132 Furst, John. "Integrated Summary of Benefits and Risks RP54563," September 1, 1999. (see CCDS version 2)
- 133 Pauly, Nancy C., Riffitts, Michael J. "RP54563 Periodic Safety Update Report from January 1, 1999 to September 30, 1999," January 12, 2000, Volume 1. (see CCDS version 2)
- 134 NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.3. [Table 74-(ss1681)]
- 135 NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.3. [Table 75-(ss1682)]
- 136 NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.3. [Table 76-(ss1683)]
- 137 NDA 20-164, S048, Study Report RP54563Q-150 "A phase 1, open label study of pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of 40 mg subcutaneous enoxaparin in low weight healthy subjects in comparison with normal weight healthy subjects.", Sections 7.2.1, Vol. 004, p. 38 and Section 9, p. 43.
- 138 Company Core Data Sheet, Version 2. The information is derived from results of a new pharmacokinetic study. Though no dose recommendations can be made, it was felt necessary to include this precaution statement to make physicians aware of a potential subgroup of patients who need closer clinical monitoring to reduce the risk of bleeding.
- 139 Clinical Overview – Enoxaparin sodium and lack of efficacy in obese patients (at prophylactic doses); M. Berthon, 14-May-2013.
- 140 NDA 20-164, 26 July 1991, Summary of Published Clinical Research, Section 7.0, Treatment following heparin-induced thrombocytopenia, Vol. 75, p. 89-95, see references in Table 15, p. 91.
- 141 MAA (France), 1987-11-01, Drugs listed because of the possible interaction with blood clotting mechanisms, Vol. 40, p.32.
- 142 NDA 20-164, 26 July 1991, Integrated Summary of Safety, Section 6.2.2, Incidence of adverse events by concomitant medication use, Vol. 77, p. 93-4 and 80.
- 143 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(iii), Integrated Summary of Safety, Vol. 77, p. 80.
- 144 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Studies 000014 ("Effects of subcutaneous administration upon pregnancy in the rat."), 000040 ("Influence of PK 10169, ref. n° 812, on the pregnant rat, the embryo and the fetus by using intravenous administration", 000016 ("Effects of subcutaneous injection upon pregnancy in the rabbit. Main study."),

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

000039 ("Influence of PK 10169, ref. n° 930, on the pregnant rabbit, the embryo and the fetus by using intravenous administration"); 000011 ("Effects upon peri- and post-natal development in the rat").

145 MAA (France), 1987-11-01, Part IV Clinical Expert Report, Section 2.3, Enoxaparin and pregnancy, Vol. 1, p. 149. [Supportive study DN100060, "Enoxaparin- Expert evaluation, using human data of the pharmacokinetics of the preparation for injection (French expert report), Vol. 25, p. 233].

146 Company Core Data Sheet, Version 3, Text relocated to Warnings section and references to Warnings and Precautions subsections added.

147 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000011, "Effects upon peri- and post-natal development in the rat", Vol. 19, p. 305.

148 CTD dossier "Revision of adverse reaction section" dated Jan 2010 - Author N. Bengrait.

149 Clinical Overview "Enoxaparin and Anaphylactic Shock" M. Berthon, Dec-2012

150 Clinical Overview "Enoxaparin and headache" R. Boiron, Jan-2013

151 Clinical Overview "Enoxaparin sodium and anemia" C. Karajani, 14-Oct-2011

152 Clinical Overview "Enoxaparin and eosinophilia" M. Berthon, 30-Nov-2012

153 Clinical Overview "Enoxaparin and alopecia" M. Berthon, Dec-2012

154 Clinical Overview "Enoxaparin sodium and hepatocellular liver injury" V. Kriss, 21-Sep-2012

155 Clinical Overview "Enoxaparin sodium and cholestatic liver injury" R. Boiron, 21-Sep-2012

156 Clinical Overview "Enoxaparin and Osteoporosis" M. Berthon, 23-Oct-2012

157 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(ix) Overdose and drug abuse information, Vol. 77, p. 470.

158 NDA 20-164, S016, Integrated Summary of Safety, Section II, Summary of drug abuse and overdose, Vol. 35, p. 41.

159 MAA (France), 1987-11-01, Overdosage, Vol. 40, p. 34.

160 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(iv), Overdose and abuse information, Vol. 77, p. 471-472.

161 Company Core Data Sheet, Version 4. Massonnet-Castel S et Al, Partial reversal of low molecular weight heparin (pk 10169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Haemostasis* 1986;16:139-149.

162 Company Core Data Sheet, Version 4. Van Ryn-McKenna J et Al, Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 1990;63:271-274.

163 Company Core Data Sheet, Version 4. Andrassy K et Al, Neutralization of the anticoagulant activity of low molecular weight heparin LU 47311 (Clivarin) in man by protamine chloride. *Throm Res.* 1994;73:85-93.

164 Company Core Data Sheet, Version 4. Sugiyama T et Al, Study on neutralization of low molecular weight heparin (LHG) by protamine sulfate and its neutralization characteristics. *Throm Res.* 1992;68:119-129.

165 Company Core Data Sheet, Version 4. FSR 155, "A phase I, pharmacokinetic and tolerability study of RP54563 after subcutaneous 1mg/kg bid repeated administration in Caucasian healthy subjects - comparison of pharmacokinetic parameters with Japanese healthy subjects (Study RP54563Q-144)", Section 7.2.2, NDA 20-164 S048, Vol. 2 p. 200-205.

166 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(1)(i) Drug Substance (Vol. 2, p.6).

167 NDA 20-164, S015, CMC Item 3.3.1 Drug Substance: Specifications (Vol. 2, 3-1, p.6)

168 NDA 20-164, S030, Item 4.3.4.2, Drug Product, Development Summary, Vol. 2, p. 2-35 to 36.

169 Company Core Data Sheet, Version 5, Statements added based on 13 July 2003 – Additional Characterization of Drug Substance and NDA 20-164 refilled, Section (d)(1), Drug Substance, Vol. 2.2, p.7.

170 MAA (France), 1987-11-01, Study Report DN100474 "Pharmacological evaluation report (French expert report)", Table 5 [Summary of the values obtained in vitro], Vol. 18, p. 141.

171 E-CTD dossier "labeling pharmacodynamics update" dated Jan 2010 - Authors M. Lorenz, S. Fontecave, M. Dubar

172 NDA 20-164, S016, Study RP 54563-303, "The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (Unstable Angina and Non-Q-Wave MI): A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin", Section 6.3.1, Demographics, Vol. 29, Vol. 8-14, p. 33.

173 NDA 20-164, S016, Study RP 54563-303, "The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (Unstable Angina and Non-Q-Wave MI): A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin", Section 5.1, Overall study design, Vol. 29, Vol. 8-14, p. 14.

174 NDA 20-164, S016, Study RP 54563-303, "The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (Unstable Angina and Non-Q-Wave MI): A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin", Section 7.1, Overview of Efficacy, Vol. 29, Vol. 8-14, p. 39.

175 NDA 20-164, S016, Study RP 54563-303, "The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (Unstable Angina and Non-Q-Wave MI): A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin", Section 7.3.4.2, Revascularization procedure, Vol. 29, Vol. 8-14, p. 51.

¹⁷⁶ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Study design (3.1)] (see CCDS version 6)

¹⁷⁷ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Dosage schedule (3.3.2)] (see CCDS version 6)

¹⁷⁸ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Dose adjustment in elderly subject (3.3.2.1)] (see CCDS version 6)

¹⁷⁹ NDA 20-164, S074, Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Dose adjustment in subject with severe renal impairment (3.3.2.2)] (see CCDS version 6)

¹⁸⁰ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Dosage schedule (3.3.2) - table 2] (see CCDS version 6)

¹⁸¹ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Major procedures at 30 days (7.4) - Table 22] (see CCDS version 6)

¹⁸² NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Dosing indications related to PCI (3.3.2.4)] (see CCDS version 6)

¹⁸³ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Primary objective (2.1)] (see CCDS version 6)

¹⁸⁴ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Analysis of primary efficacy variable (7.1)] (see CCDS version 6)

¹⁸⁵ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Analysis of primary efficacy variable (7.1) - Table 16] (see CCDS version 6)

¹⁸⁶ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Analysis of secondary efficacy variable (7.2) - Table 19] (see CCDS version 6)

¹⁸⁷ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Analysis of tertiary efficacy variable (7.3) - Table 20 & 21] (see CCDS version 6)

¹⁸⁸ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Analysis of tertiary efficacy variable (7.3) - Table 21] (see CCDS version 6)

¹⁸⁹ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Analysis of primary efficacy variable (7.1) - Table 18] (see CCDS version 6)

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- ¹⁹⁰ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.3. [Figure 8 (cse 1040)] (see CCDS version 6)
- ¹⁹¹ NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Analysis of primary efficacy variable (7.1) - Table 18] (see CCDS version 6)
- ¹⁹² NDA 20-164, S074, Study XRP4563B/3001 (ExTRACT-TIMI 25), "A Randomized, Double-Blind, Double-dummy, Parallel Group, Multinational, Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Fibrinolytic Therapy", Module 5, Section 5.3.5.1.1. [Net clinical benefit (8.2.3) - Table 29] (see CCDS version 6)
- ¹⁹³ CTD dossier "STEMI 1 year follow-up" dated Jan 2010 - Author S. Fontecave
- ¹⁹⁴ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5) Study DN 100536, "Study of the bioavailability and kinetic behavior of enoxaparin following single subcutaneous and intravenous injections of a 40 mg dose", Vol. 30, p. 86.
- ¹⁹⁵ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5) Study DN 100537, "Comparative study of the linear resorption of enoxaparin (20, 40, 60, 80 mg) given as a single subcutaneous injection in twelve healthy subjects", Vol. 30, p. 165.
- ¹⁹⁶ NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5) Study DN 105640, "A two-way crossover, double-blind trial to compare pharmacodynamics of two enoxaparin formulations (40 mg enoxaparin solutions with and without metabisulfite) after a single subcutaneous injection in 16 healthy young male volunteers", Vol. 29, p. 1.
- ¹⁹⁷ NDA 20-164, 29 July 1991, Section (d)(5) Report 105464 "Design and evaluation of analytical methods dedicated to the pharmacokinetic studies of enoxaparin in man: clotting methods, amidolytic methods (anti-Xa activity and anti-IIa or antithrombin activity)", Vol. 28, p. 49.
- ¹⁹⁸ MAA Variation 8 (France), Variation dossier 1996-12-05, Part II G: Bioavailability/bioequivalence, Report ST/IBP/Biodyn 1498, "Design and evaluation of analytical methods dedicated to the pharmacokinetic studies of enoxaparin sodium in man.", Vol. 7, Appendix 1, p. 5.
- ¹⁹⁹ Company Core Data Sheet, Version 2. Our internal enoxaparin standard gives values 20% lower for aXa than the 1st international standard.
- ²⁰⁰ Study Report RP54563Q-133 "A phase 1, open, randomized, 3-period, cross-over study comparing the pharmacokinetic profile of two formulations of RP54563: single concentration ampoules (1-shot/2-shots) versus double concentration ampoules, administered as 1.5 mg/kg once daily subcutaneous treatment for 5 days to healthy male and female volunteers." Aventis Pharma, 1996. (see CCDS version 2)
- ²⁰¹ Study Report RP54563Q-133 "A phase 1, open, randomized, 3-period, cross-over study comparing the pharmacokinetic profile of two formulations of RP54563: single concentration ampoules (1-shot/2-shots) versus double concentration ampoules, administered as 1.5 mg/kg once daily subcutaneous treatment for 5 days to healthy male and female volunteers." Aventis Pharma, 1996. (see CCDS version 2)
- ²⁰² Investigator's Brochure "Section 5.2 Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Humans," May 11, 2000. (see CCDS version 2)
- ²⁰³ Le Liboux, Aime, Pousson, Christian. Study Report RP54563Q-155 "A phase 1, pharmacokinetic and tolerability study of RP54563 after subcutaneous 1 mg/kg b.i.d. repeated administration in Caucasian healthy subjects-comparison of pharmacokinetic parameters with Japanese healthy subjects (Study RP54563Q-144)," August 25, 2000. (see CCDS version 2)
- ²⁰⁴ NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.7.2.2.1. Pharmacokinetics of Healthy Subjects and Initial Tolerability Studies-[Results] (see CCDS version 6)
- ²⁰⁵ NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.7.2.2.1. Pharmacokinetics of Healthy Subjects and Initial Tolerability Studies-[Conclusion] (see CCDS version 6)
- ²⁰⁶ NDA 20-164, Study 100537, "Comparative study of the linear resorption of enoxaparin (20, 40, 60, 80 mg) given as a single subcutaneous injection in twelve healthy subjects", Section 3.2.4, Vol. 24, p. 17.
- ²⁰⁷ NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 155, "A phase I, pharmacokinetic and tolerability study of RP54563 after subcutaneous 1mg/kg bid repeated administration in Caucasian healthy subjects - comparison of pharmacokinetic parameters with Japanese healthy subjects (Study RP54563Q-144)", Section 7.2.2, Vol. 2, p. 200.
- ²⁰⁸ NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 146, "A multicenter, open label, parallel group study of the pharmacokinetics of enoxaparin after repeated subcutaneous administration in mild, moderate, and severe renal impairment in comparison with healthy volunteers," July 17, 2000, Section 2, Vol. 2, p. 255.

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- 209 NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 147, "A phase 1, open-label study of the effect of obesity on the pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of subcutaneous and intravenous enoxaparin," July 11, 2000, Section 5.1.1, Vol. 1 p.118.
- 210 NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 146, "A multicenter, open label, parallel group study of the pharmacokinetics of enoxaparin after repeated subcutaneous administration in mild, moderate, and severe renal impairment in comparison with healthy volunteers," July 17, 2000, Section 7.2.1, Vol. 2, p. 278-9.
- 211 NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 147, "A phase 1, open-label study of the effect of obesity on the pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of subcutaneous and intravenous enoxaparin," July 11, 2000, Section 7.2.2, Vol. 1 p. 142.
- 212 NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 146, "A multicenter, open label, parallel group study of the pharmacokinetics of enoxaparin after repeated subcutaneous administration in mild, moderate, and severe renal impairment in comparison with healthy volunteers," July 17, 2000, Section 7.2.1, Vol. 2, p. 278.
- 213 NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 155, "A phase I, pharmacokinetic and tolerability study of RP54563 after subcutaneous 1mg/kg bid repeated administration in Caucasian healthy subjects - comparison of pharmacokinetic parameters with Japanese healthy subjects (Study RP54563Q-144)", Section 5.1.1, Vol. 2, p. 181.
- 214 NDA 20-164, 2002-08-02 S048 amendment, FSR 155, "A phase I, pharmacokinetic and tolerability study of RP54563 after subcutaneous 1mg/kg bid repeated administration in Caucasian healthy subjects - comparison of pharmacokinetic parameters with Japanese healthy subjects (Study RP54563Q-144)", Section 7.2.1, Vol. 2, p. 199.
- 215 NDA 20-164, S048, Study Report RP54563Q-142 "A phase 1, open-label, pharmacokinetic study of enoxaparin 30 mg intravenous bolus injection and of enoxaparin 30 mg intravenous injection followed by subcutaneous 1 mg/kg b.i.d. in healthy volunteers." Aventis Pharma, 1999, Section 10, Vol. 2, p. 369 (see CCDS version 2)
- 216 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(iii), Study 100542, "Pharmacokinetic typology of heparin and enoxaparin in patients suffering from chronic renal insufficiency and receiving regular treatment by hemodialysis", Vol. 26, p. 208 and Vol. 23, p. 179.
- 217 NDA 20-164, S048, FSR 142, "A phase 1, open-label, pharmacokinetic study of enoxaparin 30 mg intravenous bolus injection and of enoxaparin 30 mg intravenous injection followed by subcutaneous 1 mg/kg b.i.d. in healthy volunteers.", Section 9, Vol. 2, p. 367.
- 218 NDA 20-164, 26 July 1991, Vol. 23, p. 176.
- 219 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(5)(iii) Study 100539, "Kinetic typology study of the anti-Xa activity of enoxaparin in the elderly following repeated subcutaneous administration of one dose of 40 mg/day over 10 days", Vol. 26, p. 108.
- 220 See Company Corporate Data Sheet, Version 2.
- 221 Company Core Data Sheet, Version 4. Revision of percentage, to reflect exact number in the study report: FSR 150, "A phase 1, open label study of pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of 40 mg subcutaneous enoxaparin in low weight healthy subjects in comparison with normal weight healthy subjects.", NDA 20-164, S048, Vol. 004, Section 7.2.1: p.38 and Section 9: p.43.
- 222 NDA 20-164, S048, Study Report DN100542, "Pharmacokinetic typology of heparin and enoxaparin in patients suffering from chronic renal insufficiency and receiving regular treatment by hemodialysis", Section 5.3 and Section 6.1, Vol. 4, p. 85 and 86; Table XXI, p. 114. (see CCDS version 2)
- 223 NDA 20-164, S074, Module 2, Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 2.7.2.3.4 [Drug-drug interactions] (see CCDS version 6)
- 224 Company Core Data Sheet, Version 5.
- 225 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000003, "Investigation of effects on bone marrow chromosomes of the rat after subacute subcutaneous administration.", Vol. 20, p. 113 (see CCDS version 5).
- 226 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000004, "Assessment of its mutagenic potential in histidine auxotrophs of salmonella typhimurium", Vol. 20, p. 1 (see CCDS version 5).
- 227 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000005, "Investigation of mutagenic activity in the double locus cell mutation assay. Final report.", Vol. 20, p. 36 (see CCDS version 5).
- 228 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000006, "In vitro assessment of the clastogenic activity of PK 10169 in cultured human peripheral Lymphocytes.", Vol. 20, p. 77 (see CCDS version 5).
- 229 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000018, PK 10169: "Effects upon reproductive function and fertility in the rat. Final report and amendment (Version 2; Accession Number 107514)", Vol. 18, p. 94 (see CCDS version 5).
- 230 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000014, "Effects of subcutaneous administration upon pregnancy in the rat. Final study.", Vol. 19, p. 1 (see CCDS version 5).
- 231 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000040, "Influence of PK 10169, ref. n° 812, on the pregnant rat, the embryo and the fetus by using intravenous administration.", Vol. 19, p. 68, (see CCDS version 5).

Enoxaparina-CCDS v13-LRC 09/Feb/2017
CAC/CO/PE/BO/PY

- 232 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii), Study 000011, "Effects upon peri- and post-natal development in the rat.", Vol. 19, p. 305 (see CCDS version 5).
- 233 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2), Study 000016, "Effects of subcutaneous injection upon pregnancy in the rabbit. Main study.", Vol. 19, p. 185 (see CCDS version 5).
- 234 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2), Study 000039, "Influence of PK 10169, ref. n° 930, on the pregnant rabbit, the embryo and the fetus by using intravenous administration.", Vol. 19, p. 253.
- 235 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii) Multidose Toxicity Studies, Study 000057, "PK 10169: toxicity study in rats (administration by subcutaneous injection for 13 weeks)", Vol. 10, p. 1. (see CCDS version 5)
- 236 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii) Multidose Toxicity Studies, Study 000001, "13-week subcutaneous toxicity study in dogs", Vol. 10, p. 231. (see CCDS version 5)
- 237 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii) Multidose Toxicity Studies, Study 100094, "A six-month toxicity study of enoxaparin (PK 10169) in the rat.", Vol. 11, p. 182. (see CCDS version 5)
- 238 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii) Multidose Toxicity Studies, "Study 000054, 26-week-toxicity of PK 10169, ref. n°781, by using intravenous administration to Sprague-Dawley rats", Vol. 14, p. 1. (see CCDS version 5)
- 239 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii) Multidose Toxicity Studies, Study 100095, "Toxicity study of enoxaparin in monkeys administration by subcutaneous injection for 6 months.", Vol. 15, p. 53. (see CCDS version 5)
- 240 NDA 20-164, 26 July 1991, Section (d)(2)(ii) Multidose Toxicity Studies, Study 000055, "26-week-toxicity of PK 10169, ref. n° 781, in cynomolgus monkeys by intravenous Administration", Vol. 17, p. 1. (see CCDS version 5)
- 241 NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.5, Clinical Overview, (Company Core Data Sheet, Version 6).
- 242 NDA 20-164, S074, Module 2, Section 2.3P, Quality Overall Summary, drug product (Company Core Data Sheet, Version 6).
- 243 NDA 20-164, S030, Item 4.3.7.1, Stability Report, Vol. 2, p. 2-178.
- 244 NDA 20-164, S043, Section 4.A.2.9.1, Vol. 1, p. 84.
- 245 Original submission 1991- stability data provided at room temperature, 4°C and higher temperatures.
Product Approval Letter- March 30, 1993 – FDA added "Do not freeze" to the labeling for all formulations – no supporting documentation included.
FDA Letter August 3, 1998 – "We wish to remind you of your agreement to change the storage statement of all carton and blister pack labeling at the next printing to read "Store at controlled room temperature, 15 –25°C (59-77°F) [See USP]." At that time all components, including USPI, were updated to new storage statement and the "do not freeze" statement was deleted from all components.
August 1996 – Request to change 30 mg syringes to be consistent with changes proposed for the Lovenox multi-dose dossier. "Revise the storage condition to read: Lovenox injection should be stored between 2 –25°C (36 – 77°F)."
As work continued on the multi-dose formulation for Catalytica (now DSM) the statement "Do not freeze" remained on the label and carton but was not added to the PI.
Stability data for Catalytica submission did not include any freezing studies, similar to original submission.
There are stability data for the ampoules – three freeze-thaw cycles had no impact on product stability (RP54563 Lovenox 100 mg/ml ampoules – Batch 1F604 Drug Product stability: Freeze/Thaw cycles, 26 September 2002.).
- 246 MAA (France) Variation 8, Variation dossier 1996-12-05, Conclusion, Vol. 6, p. 337.
- 247 Company Core Data Sheet, Version 5, Based on stability report QCDP 0457/2004. Refer to email from A. Bouvier and D. Shah.
- 248 Company Core Data Sheet, Version 6, Editorial revision to update shelf-lives as supported by current CMC dossier (if not yet approved locally, contact RCMC associate for supporting data)
- 249 NDA 20-164, NDA Annual Report 13, Drug Product section, 2006.
- 250 NDA 20-164, S043, Multidose Vial Presentation, Section 4.A.2.9.1, Stability, Vol. 1, p. 84 to 86.
- 251 NDA 20-164, 2003-06-02 NDA Annual Report 10, V002.
- 252 Investigator Brochure (18 December 2001), Section 7.3, Method of subcutaneous administration, p. 7-2.