

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clivarin 0.25 ml, инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Clivarin 0.6 ml, инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа: Reviparin sodium 5726 IU anti-Xa
0.25 ml от разтвора съдържат: Reviparin sodium 1432 IU anti-Xa
0.6 ml от разтвора съдържат: Reviparin sodium 3436 IU anti-Xa

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.
Бистър, безцветен до леко жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Профилактика на венозен тромбемболизъм в общата и ортопедична хирургия.
Лечение на венозна тромбоза.

4.2 Дозировка и начин на употреба

За подкожно приложение

Предварително напълнената спринцовка е предназначена за еднократно прилагане на Clivarin. Достатъчно е да се свали предпазителя, за да се инжектира препаратът. Инжектирането става в предварително набрана кожна гънка върху коремната стена на пациента (между пъпа и илиачния гребен) или върху предната повърхност на бедрото. Иглата трябва да се въведе и изведе под прав ъгъл рязко, по начина по който е въведена. Спринцовката е приготвена така, че да не се налага аспирация преди инжектирането на разтвора.

Профилактика на венозен тромбемболизъм в хирургичната практика:

Имобилизирани пациенти в следствие на травма или друго хирургично заболяване с нормален риск от тромбемболични усложнения. Обичайната дневна доза е 1432 IU (0.25 ml), въведени веднъж дневно подкожно. Първата инжекция трябва да се направи два часа преди операцията или непосредствено при имобилизацията на пациента. Продължителността на терапията зависи от характера на основното заболяване и продължителността на рисковия за пациента период (имобилизация) и следователно се определя индивидуално. Обикновено се препоръчва лечението да продължи до пълното възстановяване на подвижността на пациента. В общата хирургична практика обичайният период е 7-14 дни. Пациентите с травма и с повишен риск от развитие на тромбоза трябва да получават профилактика за цялото време на имобилизация (съществуват клинични данни за 40-45-дневна продължителност на профилактиката до снемането на циркулярната гипсова имобилизация от долната част на краката на пациенти). В хода на клинично проучване, проведено сред приблизително 2600 пациенти, 877 (33.5%) са получавали профилактика в продължение на четири и повече седмици.

Хирургично болни с повишен риск от тромбемболични усложнения (т.е. ортопедични операции по цялостна подмяна на тазобедрена и колянна става):

Обичайната дневна доза е 3436 IU (0.60 ml) веднъж дневно, подкожно. Първата инжекция трябва да

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-16399/12.04.07	
7/11/13. 02.07	<i>Mentel</i>



се направи 12 часа преди операцията. Профилактиката следва да продължи до пълното възстановяване на подвижността на пациента, но не по-малко от 14 дни.

Лечение на венозна тромбоза:

За първоначално лечение на дълбока венозна тромбоза се препоръчва дневна доза от 143 IU anti-Xa/kg тегло, разделени в две подкожни инжекции. Максималната дневна доза е 10307 IU.

Вдновременно с целта да се достигне PK-INR (международно нормализирано съотношение) в терапевтичните граници от 2.0-3.0, може да се започне перорална терапия с антикоагуланти. Лечението с Clivarin трябва да продължи поне 5-7 дни.

Следният дозов режим е установен като резултатен в хода на клинични проучвания:

Телесна маса	Доза на Reviparin	Обем
35-45 кг	2863 IU anti-Xa два пъти дневно	0.50 ml
46-60 кг	3436 IU anti-Xa два пъти дневно	0.60 ml
> 60 кг	5153 IU anti-Xa два пъти дневно	0.90 ml

Съществуват данни за прилагане на препарата при пациенти с тегло над 60 кг, но при доза 10 307 IU веднъж дневно (вж. Характеристики на Clivarin 17178 IU anti-Xa/ml, инжекционен разтвор).

Деца

Препаратът не е предназначен за употреба при деца.

Бъбречна недостатъчност

Да се ползва внимателно при пациенти с лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2). Употребата на Reviparin е строго противопоказана при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малко от 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Чернодробна недостатъчност

Не са правени проучвания върху ефекта от прилагането на препарата при пациенти с чернодробни увреждания.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към Reviparin или някоя от съставките на разтвора на Clivarin (вж. точка 6.1), а така също и към други нискомолекулни хепарини (НМХ) и/или хепарин, напр. анамнестични данни за доказана или суспектна имуномедирана хепарин-индуцирана тромбоцитопения (тип II).

Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min).

Хеморагии: Reviparin, както всички антикоагуланти, не трябва да се прилага в ситуации на повишен риск от кървене, като активно кървене, хеморагична диатеза, дефицит на фактори на съсирването, тежка тромбоцитопения, неконтролирана артериална хипертония, бактериален ендокардит и ендокардитис лента, остра язва на стомашно-чревния тракт или кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, хеморагичен инсулт, операция на гръбначния стълб, слуховия или зрителния орган, вътреочен кръвоизлив или травми на изброените органи. Тежко увреждане на функциите на черния дроб и задстомашната жлеза.

Прилагане на Clivarin в терапевтични дози е противопоказано при/за самото време на лумбална пункция, спинална или епидурална анестезия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения



Хеморагии: Reviparin, както всички антикоагуланти, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с други антикоагуланти или тромбоцитни инхибитори.

Reviparin трябва да се прилага внимателно при пациенти с мозъчен инсулт, мозъчна аневризма или мозъчен тумор.

При пациенти, подложени на епидурална или спинална анестезия или лумбална пункция, профилактичната употреба на хепарин може, макар и много рядко, да доведе до епидурални или спинални хематоми, които да причинят протрахирана или трайна парализа (вж. точка 4.8). Рискът се повишава при употребата на епидурален или спинален катетър за анестезията, едновременното прилагане на препарати, повлияващи хемостазата, като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), тромбоцитни инхибитори или антикоагуланти (вж. точка 4.5), а така също и при травматични или неколкочратно повтаряни пункции. Reviparin трябва да се въвежда в подходящи времеви интервали от 12 часа (минимум 6-8 часа) преди или след поставянето или изваждането на епидуралния катетър.

При вземане на решение за големината на интервала между последната доза хепарин с профилактична цел и поставянето или изваждането на епидурален или спинален катетър, трябва да се отчитат и характеристиките на препарата и профила на пациента. Последващото прилагане на Reviparin трябва да става най-рано 4 часа след изваждането на катетъра. Последващата доза Reviparin трябва да се отложи до окончателното приключване на хирургичната процедура.

В случаите, когато лекарят реши да приложи антикоагулантно лечение в контекста на епидурална или спинална анестезия трябва да са налице особена бдителност и често мониториране на нивата, за да се уловят и най-незначителните признаци и симптоми на неврологично увреждане, като болки в гърба, сензорни и моторни дефицити (изтръпване и слабост на долните крайници), а също и дисфункция на червата или пикочния мехур. Сестринският персонал трябва да бъде обучаван за разпознаване на такива признаци и симптоми. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да информират сестринския персонал или лекуващия лекар веднага щом усетят някой от изброените симптоми.

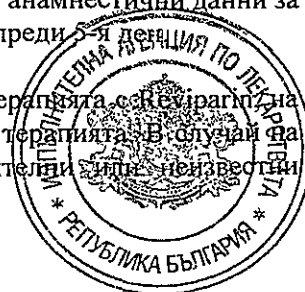
При съмнения за епидурален или спинален хематом трябва да се направят съответните диагностични изследвания и спешно да се започне лечение, включително и посредством декомпресия на гръбначния мозък.

Reviparin, както и всички НМХ, може да потисне алдостероновата секреция на надбъбречните жлези и това да доведе до хиперкалемия, особено при пациенти със захарен диабет, хронична бъбречна недостатъчност, подлежаща метаболитна ацидоза, повишено ниво на плазмения калий или прием на калий-съхраняващи медицински продукти. Рискът от калиемия изглежда нараства с продължителността на терапията, но обикновено е обратим. Преди започване на терапия с Reviparin трябва да се определят серумните нива на електролитите при рискови пациенти и след това редовно да се проследяват, особено ако лечението надхвърли 7 дни.

Понякога в началото на терапията с хепарин се наблюдава лека преходна тромбоцитопения (тип I), като броят на тромбоцитите се движи между $100\ 000/\text{mm}^3$ и $150\ 000/\text{mm}^3$. Този ефект се дължи на временно активиране на кръвните плочици (вж. Раздел 4.8). По принцип не възникват усложнения, следователно лечението може да продължи.

В редки случаи при лечение с НМХ се наблюдава антитяло-медирирана тежка тромбоцитопения (тип II), при която броят на тромбоцитите е подчертано под $100\ 000/\text{mm}^3$ (вж. точка 4.8). Този ефект възниква обикновено между 5-я и 21-я ден от началото на терапията, като при пациенти с анамnestични данни за хепарин-индуцирана тромбоцитопения, описаното явление може да възникне и преди 5-я денция

Препоръчва се редовно определяне броя на тромбоцитите преди началото на терапията с Reviparin на първия ден от терапията, и след това редовно през 3-4 дни, както и в края на терапията. В случай на значително понижен брой на тромбоцитите (30-50%), свързан с положителни или неизвестни



резултати от ин-витро тестове за антитромбоцитни антитела в присъствие на Reviparin или други НМХ и/или хепарин, лечението трябва незабавно да се преустанови или да се потърси алтернативна терапия.

Reviparin и нефракционираният хепарин или други хепарини с ниско молекулно тегло не са взаимнозаменяеми (т.е една единица от единия препарат не може да бъде заместена с една единица от другия), тъй като се различават по процеса на приготвяне, разпределение на молекулното тегло, анти-Ха и анти- Па свойства, мерни единици и дозировка. Затова се препоръчва специално внимание и спазване на указанията за специфична употреба на всеки един от препаратите.

При прилагане на препарата в терапевтични дози при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (стойности на креатининовия клирънс между 30 и 50 ml/min), трябва да се помисли за проследяване на анти-Ха нивата (чиито стойности е желателно да се движат в интервал от 0.5-1 U/ml 3-4 часа след въвеждане на дозата).

Reviparin не трябва да се прилага интрамускулно.

При прилагане на Reviparin трябва да се избягва интрамускулното прилагане на други медикаменти поради повишения риск от хематоми.

Предпазни мерки

Reviparin трябва да се прилага само под стриктно лекарско наблюдение.

Мерки от общ характер: Clivarin не трябва да се смесва с други инжекционни или инфузионни разтвори.

При по-възрастни пациенти вследствие понижената очистваща способност на бъбреците Reviparin трябва да се прилага внимателно поради намаленото му елиминиране от организма.

Диабетна ретинопатия

Лабораторни изследвания: препоръчва се периодично определяне броя на тромбоцитите по време на лечение с Clivarin.

Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на медицински продукти, които повишават серумния калий, перорални антикоагуланти и аспирин.

Съществуват твърде оскъдни данни за безопасността и ефективността от прилагането на Clivarin в детската възраст.

Вътрешната повърхност на предпазителя на иглата на спринцовката съдържа гумено (латексово) покритие. То може да предизвика остри алергични реакции при пациенти, чувствителни към латексови повърхности.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на препарата с перорални антикоагуланти или медицински продукти, които повишават серумния калий. Повишено внимание се изисква и при едновременно прилагане на Reviparin с нестероидни противовъзпалителни средства, салицилати, медицински продукти с ефект върху функцията на тромбоцитите или вещества, увеличаващи плазмения обем (декстран) поради потенциалния риск от кръвоизливи.

Хепариновият ефект може да бъде понижен чрез вливания на нитроглицерин.

Не са провеждани изследвания върху фармакокинетиката на препарата.



4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани контролирани проучвания върху прилагането на хепарин с ниско молекулно тегло при бременни жени. В други проучвания, провеждани през втория и третия триместър на бременността, не се наблюдава преминаване на нискомолекулни хепарини през плацентарната бариера. В експерименти *ex vivo* върху неизвестен брой перфузирани човешки плаценти, не се наблюдава преминаване на Reviparin през плацентата дори и при дози, надвишаващи обичайните терапевтични дози.

В хода на клинично проучване, обхващащо повече от 50 бременни жени с последователни спонтанни аборти, прилагането на Reviparin в профилактични дози, се оказва безопасно.

Проучвания върху животни не демонстрират директно или индиректно вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие.

Предписването на препарата на бременни жени изисква повишено внимание.

Кърмене

Не разполагаме с информация за преминаване на Reviparin в майчината кърма. Пероралната абсорбция на Reviparin е твърде малко вероятна. Въпреки това не се препоръчва употреба на Reviparin в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

На таблицата са представени нежеланите ефекти, възникнали у повече от 1% от 1273 пациенти, получавали инжекции с Reviparin в двете проучвания COLUMBUS и CORTES в третата фаза на клинично изпитване на продукта. Събитията, за които се смята че имат или нямат каузална връзка с прилагането на Reviparin, са подредени по органа локализация и честота съгласно следните принципи: чести (>1/100, <1/10).

Системна локализация	Честота	Нежелани ефекти
Нарушения на нервната система	чести	главоболие
Съдови нарушения	чести	Хематом (подкожен) Тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	епистаксис
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести	Болки в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	Треска Хеморагия на мястото на инжектиране
Изследвания	чести	Патологичен тест за чернодробна функция

По-долу са изброени нежелани ефекти от постмаркетингови наблюдения или други клинични проучвания с тази или друга лекарствена форма на Reviparin. Не е възможно да се изчисли честотата на инцидентите поради доброволния характер на съобщаване на събитията от популация с неизвестна големина.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Може да възникне лека форма на тромбоцитопения.



Макар и не особено често може да възникне и тежка тромбоцитопения вследствие на имунологичен отговор, придружена с парадоксална склонност към тромбози (хепарин-индуцирана тромбоцитопения тип II). На мястото на подкожната инжекция може да се наблюдава кожна некроза.

Нарушения на имунната система

Могат да се наблюдават алергични реакции, изразени чрез гадене, болки в крайниците, уртикария, повръщане, сърбеж, диспнея и хипотензия. Свръхчувствителност и анафилактични реакции при действие на Reviparin се наблюдават рядко.

Съдови нарушения

Дозозависимите нежелани ефекти включват повишена честота на кървенето, особено от кожата, лигавицата, рани, гастроинтестиналния и урогениталния тракт. При нормални дози може да се наблюдава слабо кървене от мястото на приложение.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

След сравнително дълготрайно приложение на стандартен хепарин (месеци) може да се развие остеопороза, особено при пациенти със съществуваща предиспозиция. Подобен нежелан ефект не е изключен и при употребата на Reviparin. Клинични проучвания с други нискомолекулни хепарини и с Reviparin показват, че рискът от развитие на остеопороза е вероятно по-нисък от този при прилагане на стандартен хепарин.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

На мястото на инжектиране на препарата са наблюдавани локални тъканни реакции (индурация, зачервяване, обезцветяване и малки хематоми).

Изследвания

Измерени са повишени серумни трансферази (АЛАТ, АСАТ и гама-ГТ).

4.9 Предозиране

Предозирането на хепарини с нискомолекулно тегло води до хипокоагулабилитет и следователно до повишен риск от кървене.

При нормални дози може да възникне слабо кървене или хематом на мястото на приложение, но това не означава по принцип, че терапията следва да бъде прекратена. Бавното интравенозно инжектиране на антидота протамин веднага и напълно неутрализира анти- IIa активността на Reviparin и частично неутрализира анти-Xa активността. Дозата на протамин трябва да се адаптира към дозата на Reviparin.

Лечение:

Около 17.5 mg протамин са необходими за неутрализирането на доза на Reviparin от 1432 IU. Полуживотът на нискомолекулният хепарин трябва да се вземе предвид. 1 mg протамин неутрализира 81.8 IU анти-Xa Reviparin. Еднократната доза на протамин не трябва да надвишава 50 mg (справка инструкциите на производителя на протамин).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антикоагулантни средства
АТС код: B01AB08

Clivarin (Reviparin) инжекционен разтвор се състои от фрагментиран хепарин натрий, извлечен от чревната мукоза на свине във воден разтвор и има средно молекулно тегло от 3150-5150. Най-важният от биологичните ефекти на препарата е действието върху съсирването на кръвта.



Reviparin се включва в различни фази на процеса на съсирване на кръвта. Поради подчертаното инхибиторно действие върху фактора Ха и относително ниското ниво на анти- Ха активност, действието на нискомолекулярния хепарин е най-силно проявено в предварителните етапи на коагулацията. Съотношението анти-Ха към анти-На активност за Reviparin е 3.6-6.1 *in vitro* (при нефракционирания хепарин съотношението е 1).

5.2 Фармакокинетични свойства

Три часа след подкожното инжектиране плазмените нива на Reviparin достигат максимум, след което се задържат под формата на плато и започват да намаляват след 4-6 час от въвеждането в организма. Фармакокинетични проучвания на Reviparin, проведени върху 24 здрави индивида, показват че еднократна подкожна доза Reviparin от 1432 IU анти-Ха/0.25 ml, води до средна стойност за C_{max} (измерена като анти-Ха активност) от 0.14 ± 0.03 IU/ml. Подобни проучвания, провеждани с по-високи дози Reviparin, сочат че средната стойност на C_{max} за Reviparin нараства с увеличаване на дозата.

Времето на полуживот на подкожно въведения Reviparin е около 3 часа, пълният клирънс около 18 ml/min, а обемът на разпределение около 5 литра и всички тези показатели са дозозависими. Съединението се излъчва предимно с урината. Фармакокинетичните показатели по отношение на анти-Ха активността и анти-На активността са практически еднакви.

След подкожно въвеждане на Reviparin бионаличността му е около 95%. Проучвания върху здрави индивиди не показват значими вариации в бионаличността на препарата при отделните лица.

Бъбречно увреждане: не са правени проучвания за установяване на подходящата доза Reviparin при пациенти с бъбречно увреждане. От друга страна, тъй като механизмът на очистване е предимно бъбречен, отделянето на продукта може да бъде забавено в зависимост от тежестта на бъбречната дисфункция. Очаква се пациентите с бъбречно увреждане да имат повишена експозиция (AUC) и по-дълъг полуживот в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (вж. Раздел 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Прояви на интоксикация и особено кървене възникват при дози, надхвърлящи значително препоръчаната доза, и са свързани с преекспонирани фармакодинамични ефекти на предозиране.

Проучвания с хепарин и други нискомолекулярни хепарини са демонстрирали развитие на остеопороза, катаракта и забавено зарастване на фрактури и рекалцификация на скелета. Не е известно дали Reviparin проявява същите ефекти.

Изследвания върху токсичността върху репродуктивната функция и плода не откриват никакъв особен вид риск при хората. Не са провеждани проучвания върху карциногенността на препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Clivarin не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност



3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не съществуват.

6.5 Данни за опаковката

Предлагат се следните опаковки:

Clivarin 0.25 ml, инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
5 x 0.25 ml (0.25 ml = 1432 IU anti-Xa) – неградуирана спринцовка
10 x 0.25 ml (0.25 ml = 1432 IU anti-Xa) – неградуирана спринцовка

Неградуирана предварително напълнена спринцовка, изработена от стъкло тип I и неръждаема стоманена игла. Гумена (латексова) вътрешна повърхност на предпазителя на спринцовката. Външната повърхност на предпазителя и буталото са от полипропилен.

Clivarin 0.6 ml, инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
5 x 0.6 ml (0.6 ml = 3436 IU anti-Xa) – градуирана спринцовка*
10 x 0.6 ml (0.6 ml = 3436 IU anti-Xa) – градуирана спринцовка*

Градуирана предварително напълнена спринцовка, изработена от стъкло тип I и неръждаема стоманена игла. Гумена (латексова) вътрешна повърхност на предпазителя на спринцовката. Външната повърхност на предпазителя и буталото са от полипропилен.

Може не всички опаковки да се предлагат на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Само за еднократна употреба. Неизползваните количества да се изхвърлят.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott GmbH & Co. KG
65205 Wiesbaden
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020199

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12.03.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2005 год.

* предварително напълнената спринцовка е градуирана на 0.05 ml.

