

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Clivarin®
Кливарин

2. Количествен качествен и състав

Всеки 1,00 мл разтвор за инжекции съдържа:
Reviparin sodium (rec. INN)

5.726 anti-Xa IU¹

(Хепаринов фрагмент, получен чрез нитритно разцепване на веригата на хепарин, екстрахиран от свинска чревна мукоза; средна молекулна маса: 3 150 - 5 150).

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки, писалки или многодозови флакони.

0,25 мл = 1.432 анти-Xa фактор единици
0,60 мл = 3.436 анти-Xa фактор единици

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Профилактика на тромбоза и тромбоемболизъм при пациенти с умерен и висок риск.
Лечение на венозен тромбоемболизъм.
Антикоагулантно лечение по време на хемодиализа и екстракорпорална циркулация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Профилактика на венозен тромбоемболизъм:

Еднократно дневно подкожно инжектиране на 0,25 мл се използва за първична профилактика на тромбоза и емболия при хирургични пациенти с умерен риск. Първата инжекция трябва да се приложи 2 часа преди хирургичната операция. Продължителността на лечението зависи от природата на съпътстващото заболяване и периода, през който пациента е с повишен риск (имобилизация) и трябва да се определи от лекуващия лекар като се вземат предвид индивидуалните нужди на пациента. Обикновено лечението продължава до пълното възстановяване на подвижността на пациента. При неусложнени случаи, нормата за продължителност на прилагане е 7-14 дни. Има клинични данни за продължителност на прилагането до 75 дни при 2600 пациенти (средна продължителност 17,1 дни).

Еднократно дневно подкожно инжектиране на 0,6 мл се използва за първична профилактика на тромбоза и емболия при пациенти с висок риск от тромбоемболия (напр. при ортопедични операции за тотално протезиране на тазобедрена и колянна става). Първата инжекция трябва да се приложи 12 часа преди операцията. Профилактиката продължава до пълното възстановяване на подвижността на пациента, но не по-малко от 14 дни. Удължаването на профилактиката до един месец допълнително намалява честотата на инцидентите от венозен тромбоемболизъм.

¹ Reviparin sodium с анти-Xa активност, отговаряща на 54.25 мг нискомолекулен хепарин при анализ по BRP (Ph: Eur.) (45.1-71.6 мг хепаринов фрагмент).



Лечение на венозен тромбоемболизъм:

За начално лечение на венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза и белодробна тромбоемболия) се препоръчва доза от 143 IU анти-Xa/kg телесно тегло, двукратно дневно подкожно. Не трябва да се надвишава максимална дневна доза от 10.306 IU на ден.

Лечението трябва да започне веднага след потвърждаване на диагнозата. Едновременно с това може да се започне с прилагането на орална антикоагулантна терапия с цел да се достигне INR в терапевтични граници 2,0 до 3,0. Обикновено лечението с Clivarin® продължава 5 до 7 дни.

Проведените клинични проучвания показаха, че следната схема за дозиране е ефективна:

Телесно тегло	Доза на Clivarin®	Обем (двукратно дневно)
35 - 45 кг	2.863 anti-Xa IU 2 пъти дневно	0,50 мл
46 - 60 кг	3 436 anti-Xa IU 2 пъти дневно	0,60 мл
над 60 кг	5 153 anti-Xa IU 2 пъти дневно	0,90 мл

Хемодиализа и екстракорпорална циркулация:

При болни подложени на хемодиализни сеанси за повече от 4 часа, предотвратяването на кръвосъсирването в екстракорпоралната циркулация се постига с еднократно инжектиране в артериалната линия на 70 IU anti-Xa/kg телесно тегло.

Тази доза се коригира по време на първите няколко диализни сеанси, като допълнително се променя в зависимост от коагулационния статус, тъй като съществуват значителни промени, както в един и същ индивид в различно време, така и между отделните индивиди.

Препоръчителната максимална доза е 82 IU anti-Xa/kg телесно тегло.

4.3. Противопоказания

Clivarin® е противопоказан при болни с:

- доказана алергия към ревиварин и/или хепарин, включително и алергична тромбоцитопения.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

- Хеморагия: Clivarin®, както и другите антикоагуланти трябва да се прилага с особено внимание при състояния, свързани с повишен риск от кървене като хеморагична диатеза, бактериален ендокардит, активна язва на стомаха или червата, хеморагичен шок, гръбначно-мозъчни или очни операции, или при пациенти, лекувани едновременно с други антикоагуланти или инхибитори на тромбоцитната агрегация.
- Clivarin® трябва да се прилага с особено внимание при болни с анамнеза на хепарин-индуцирана тромбоцитопения.

- Clivarin® не може да се използва взаимозаменяемо (единица за единица) с нефракциониран хепарин (UFH) или други хепарини с нискомолекулярно тегло (LMWHs), тъй като те се различават по начина на получаването си, разпределението на молекулната маса, анти-Xa и анти-IIa активността, единиците и дозирането. Ето защо е необходимо специално внимание и съобразяване с инструкциите за специфична употреба на всеки от тези продукти.

Clivarin® не трябва да се смесва с други инжекционни или инфузионни разтвори. Clivarin® трябва да се прилага с внимание при пациенти с хеморагична диатеза, неконтролирана артериална хипертония или анамнеза на скорошна гастроинтестинална улцерация и хеморагия. При пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наблюдава забавено елиминиране на Clivarin®. Clivarin® следва да се прилага с внимание при такива пациенти.

Лабораторни тестове

По време на терапията с Clivarin® се препоръчва периодичен контрол на пълната кръвна картина, включително брой на тромбоцитите по време на курса на лечение с Clivarin®.



Clivarin® трябва да се назначава само под строго лекарско наблюдение при:

- Едновременно прилагане с лекарствени продукти, повишаващи серумните нива на калия, орални антикоагуланти, аспирин и/или цефалоспоринови антибиотици.

Безопасността и ефективността на лекарството при деца все още не е установена.

Clivarin® не трябва да се прилага мускулно.

Мускулните инжекции трябва да се избягват по време на лечение с Clivarin® поради риска от образуване на хематоми.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Особено внимателно трябва да се подхожда при едновременното прилагане на Clivarin® с нестероидни противовъзпалителни средства, салицилати, орални антикоагуланти, лекарства повлияващи функцията на тромбоцитите, както и плазмозаместители (декстран), поради потенцирането на риска от кървене.

4.6. Бременност и лактация

Не са провеждани контролирани клинични изпитвания с прилагането на нискомолекулни хепарини по време на бременност. Изследвания, проведени през втория и третия триместър от бременността не са доказали, че нискомолекулните хепарини преминават плацентарната бариера. При *ex vivo* експерименти, проведени върху перфузирана човешка плацента, не е доказано, че ревиварин преминава през плацентарната бариера, дори след приложение на дози, по-високи от терапевтичните.

В едно клинично проучване върху повече от 50 бременни жени с рецидивиращи спонтанни аборти (необяснима рецидивираща загуба на плода) е доказано, че ревиварин е безопасен по време на цялата бременност, когато се прилага в профилактични дози. В това проучване не са наблюдавани случаи на вродени аномалии или тромбоцитопения. Не са документирани промени в костната плътност. Освен това проучване, липсва клиничен опит върху приложението на нискомолекулни хепарини през първия триместър от бременността.

Не се знае дали Clivarin® се секретира в човешкото мляко. Ето защо трябва с особено внимание да се прилага при кърмещи жени.

Епидуралната анестезия по време на раждането е противопоказана при жени, които са били на антикоагулантна терапия по време на бременността.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Дозозависими нежелани ефекти, за които трябва да се следи, са повишена честота на кръвоизливите, особено по кожата, лигавиците, от рани, от гастроинтестиналния и урогениталния тракт.

В редки случаи може да се установи тромбоцитопения.

Тежка тромбоцитопения се среща рядко, като се съпътства от консумативна коагулопатия, тромбоза и/или кожни некрози в мястото на подкожната апликация.

Наблюдават се повишени стойности на серумните трансаминази (АЛАТ, АСАТ, ГГТП) както и повишаване на ЛДХ и липазата. Тези ефекти обаче обикновено са обратими при спиране на терапията и нямат клинично значение.

Могат да се проявят алергични реакции със симптоми като гадене, главоболие, пирексия, болезнени стави, уртикария, повръщане, пруритус, диспнея, бронхоспазм и хипотония. Редки са случаите на свръхчувствителност и анафилактични реакции към ревиварин натрий. Пациенти, които веднъж са лекувани с Clivarin® и/или хепарин, трябва да се наблюдават с особено внимание.



След сравнително продължително прилагане (месеци) на стандартен хепарин е възможно да се развие остеопороза, особено при предразположени пациенти. Проявата на тази нежелана лекарствена реакция не може да се изключи и при Clivarin®. Клинични изпитвания обаче с други нискомолекулни хепарини, както и с Clivarin® показаха, че рискът от остеопороза е значително по-малък (5 - 7 пъти) в сравнение със стандартния хепарин.

В много редки случаи, особено при пациенти с увредена бъбречна функция и захарен диабет, е възможно да се прояви хипоалдостеронизъм с хиперкалиемия и метаболитна ацидоза.

Рядко, на мястото на въвеждане могат да се проявят местни тъканни реакции (втвърдяване, зачервяване, обезцветяване и малки хематоми).

4.9. Предозиране

Предозирането с хепарини с ниска молекулна маса води до хипокоагулация и по този начин до повишен риск от кървене.

Леко кървене или хематом на мястото на инжектиране могат да се появят и при прилагането на нормални дози, но обикновено не налагат преустановяване на лечението. Бавното венозно инжектиране на антидота протамин води до незабавното и пълно неутрализиране на анти-IIIa активността на Clivarin®, но неутрализира частично и неговата анти-Xa активност. Дозата на протамин трябва да се съобрази с тази на Clivarin®.

По този начин 17,5 мг протамин (приблизително 1,25 мл Протамин 1000 Roche®: 1 мл съдържа приблизително 14,3 мг протамин) са необходими за неутрализиране на единична доза Clivarin® (0,25 мл). При прилагането на антидотна терапия трябва да се вземе предвид полуживотът на нискомолекулния хепарин.

5. Фармакологични свойства

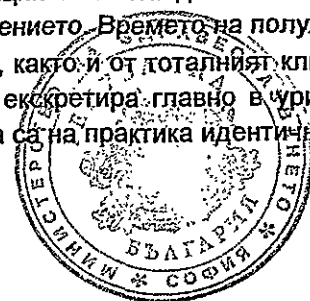
5.1. Фармакодинамични свойства

Clivarin® разтвор за инжекции съдържа фрагментиран хепарин натрий, екстрахиран от свинска чревна мукоза във воден разтвор. Измежду многобройните биологични ефекти на нискомолекулните хепарини най-важно значение за клиничната практика има действието върху кръвосъсирването.

Като директен антикоагулант, той се намесва в различни фази на процеса на кръвосъсирването. При нискомолекулните хепарини антитромботичният и антикоагулантният ефект не са свързани. Във връзка с изявения инхибиторен ефект върху фактор Ха и сравнително слабата анти-IIIa активност, нискомолекулните хепарини проявява най-висока активност в ранните стадии на кръвосъсирването. Съотношението на анти-Xa спрямо анти-IIIa активността на Clivarin® ин витро е 3,6-6,1 (това съотношение при нефракционираните хепарини е 1), което води до по-изразен и по-дълготраен антитромботичен ефект и намален антикоагулационен ефект в сравнение със стандартния хепарин. Клиничните изпитвания показват, че вероятността Clivarin® да предизвика кървене е по-малка в сравнение със стандартния хепарин.

5.2. Фармакокинетични свойства

След подкожно инжектиране на Clivarin® максимални плазмени концентрации се наблюдават на третия час, следва плато и начало на понижаване на нивата 4-6 часа след приложението. Времето на полуживот на подкожно приложението Clivarin® е около 3 часа; той не зависи от дозата, както и от тоталният клирънс (18 мл/мин.) и обемът на разпределение (около 5 л). Съединението се екскретира главно в урината. Фармакокинетичните параметри, свързани с анти-Xa и анти-IIIa активността са на практика идентични.



След подкожно приложение бионаличността на Clivarin® е около 95 %, докато при нефракционирания хепарин е само 15-30 %. Изпитванията при здрави доброволци не са показали големи различия в бионаличността между различните индивиди.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност, особено кървене, се наблюдава при дози многократно превишаващи препоръчаните и се свързва с повишените фармакодинамични ефекти на свръхдозата. Не са наблюдавани алергични кожни реакции или системни анафилактични реакции.

Остра токсичност

Изпитванията за остра токсичност, проведени при различни животински видове не са показали никаква специфична чувствителност (когато лекарствения продукт се прилага по предписание) (виж точка 4.9., "Предозиране").

Токсични ефекти се проявяват след интрамускулно въвеждане под формата на некротични хематоми.

Хронична токсичност

При изпитвания за субхронична и хронична токсичност след венозно и субкутанно прилагане при редица животински видове са наблюдавани дозозависимо вътрешно кървене и хематоми.

Остеопоротични ефекти са наблюдавани при 6-месечно изпитване върху кучета и 52-седмично изпитване върху плъхове. Образоването на катаракта у плъхове се повишава при прилагането на високи дози (25 мг/кг телесна маса). При опити с животни е доказано, че лечението на костни фрактури и рекалцификации се забавя от хепарин.

Мутагенност и канцерогенност

Ин витро и ин vivo изпитванията за генотоксичност не дават доказателства за наличие на мутагенност. Не са провеждани изпитвания за канцерогенност.

Репродуктивна токсичност

Животински изпитвания при плъхове и зайци, на които е прилаган нискомолекулен хепарин в дози до 20 мг/кг телесно тегло дневно, не показаха белези на ембрио- и фетотоксичност. При нито една от тестваните дози не е наблюдаван тератогенен ефект. Неблагоприятни ефекти върху фертилитета не са наблюдавани дори при високи дози. Освен това, ефект върху хода на бременността е установен само при приложение на 80 мг/кг телесно тегло дневно.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride
Sodium hydroxide
Water for injection
Benzyl alcohol (за многодозови флакон и писалка)

6.2. Несъвместимости

Поради риска от физико-химични несъвместимости, Clivarin® не трябва да се инжектира в същата спринцовка или да се прилага в инфузия заедно с други лекарства.

6.3. Срок на годност

36 месеца;

6.4. Специални мерки при съхранение

Няма.



6.5. Вид и съдържание на опаковката

Кутии с 5 или 10 предварително напълнени (градуирани или неградуирани) стъклени спринцовки.

Предварително напълнени спринцовки (0,25 мл)

Предварително напълнени градуирани спринцовки (0,60 мл)

6.6. Специални инструкции за употреба/прилагане***Предварително напълнените спринцовки***

Предварително напълнените спринцовки са предназначени само за еднократна употреба на Clivarin®. Те са готови за употреба след отстраняване на предпазителя на иглата. Инжекцията трябва да се приложи на прищипана с два пръста кожна коремна гънка (между пъпа и *crista iliaca*) или на предната част на бедрото. Иглата трябва да се въведе и извади перпендикулярно и да се издърпа право назад по същия начин. Спринцовките са конструирани така, че да не се налага аспириране преди инжектирането.

Остатъчният обем в предварително напълнената спринцовка е свързан с производствения процес и е взет под внимание при напълването.

7. Производител и притежател на разрешителното за употреба

Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
Германия

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck – Ring 2
65205 Wiesbaden
Германия

8. Регистрационен номер : No 534/ 23.03.1995 г

9. Дата на първото разрешение за употреба: 23.03.1995 г.

10. Дата на последна редакция на текста

Февруари 2000.

