

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clivarin 5726 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:
Reviparin-Natrium 5726 I.E. anti-Xa
0,6 ml enthalten:
Reviparin-Natrium 3436 I.E. anti-Xa

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 80 mg Natrium pro Milliliter.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritzen.
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 ANWENDUNGSGEBIETE

Clivarin 5726 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen wird angewendet zur

- Prävention der venösen Thromboembolie in der Allgemeinchirurgie und in der orthopädischen Chirurgie.
- Behandlung der venösen Thrombose.

4.2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

Dosierung:

Prophylaxe der venösen Thromboembolie in der Chirurgie und bei Trauma:
Bei chirurgisch behandelten oder immobilisierten, traumatisierten Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen beträgt die übliche tägliche Dosis 3436 I.E.. Sie wird 1-mal täglich subkutan appliziert.

Die erste Injektion sollte 12 Stunden vor Beginn des chirurgischen Eingriffs oder unmittelbar dann, wenn der Patient immobilisiert wird, appliziert werden. Die Dauer der Prophylaxe ist abhängig von der Art und Dauer der zugrunde liegenden Erkrankung bzw. des zugrunde liegenden Risikos (z. B. Dauer der Immobilisierung) und sollte daher individuell festgelegt werden. Grundsätzlich sollte die Prophylaxe bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten fortgesetzt werden, in der Allgemeinchirurgie normalerweise für 7 bis 14 Tage und mindestens für 14 Tage bei Patienten mit hohem Risiko (z. B. orthopädisch chirurgischer Eingriff eines totalen Hüft- oder Kniegelenkersatzes).

Traumatisierte Patienten sollten eine prophylaktische Behandlung so lange erhalten, wie sie immobilisiert sind. In klinischen Studien mit annähernd 2600 Patienten erhielten 877 Patienten (33,5 %) eine Prophylaxe von 4 Wochen oder länger.

Für Patienten, die eine niedrigere Clivarin-dosis benötigen, ist eine separate Clivarin-spritze mit 1432 I.E. anti-Xa/0,25 ml verfügbar (siehe Fachinformation für Clivarin 1750).

Behandlung der venösen Thrombose:
Eine Therapie mit oralen Antikoagulantien kann zur selben Zeit mit dem Ziel begonnen

werden, einen PK-INR (International Normalised Ratio) im therapeutischen Bereich von 2,0 bis 3,0 zu erreichen. Die Behandlung mit Clivarin sollte zumindest über 5 bis 7 Tage erfolgen.

In klinischen Studien hat sich folgendes Dosierungsschema als wirksam erwiesen:

Dosierung bei der Behandlung der venösen Thrombose		
Körpergewicht	Reviparin-Dosis	Injektionsvolumen
35 bis 45 kg	2863 I.E. anti-Xa 2x täglich	0,50 ml 2x täglich
46 bis 60 kg	3436 I.E. anti-Xa 2x täglich	0,60 ml 2x täglich
> 60 kg	5153 I.E. anti-Xa 2x täglich	0,90 ml 2x täglich

Die maximale tägliche Dosis beträgt 10307 I.E.

Für Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg liegen Erfahrungen bei Anwendung von 1-mal täglich 10307 I.E. vor (siehe Fachinformation Clivardi 17178 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen).

Kinder und Jugendliche

Reviparin ist zur Behandlung von Kindern nicht geeignet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollte Clivarin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Anwendung von Reviparin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Reviparin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung:

Ausschließlich zur subkutanen Anwendung.

Die Fertigspritze ist nur für die einmalige Anwendung von Clivarin vorgesehen und sofort gebrauchsfertig, sobald der Kanülenschutz entfernt ist. Das Residualvolumen der Fertigspritze wurde beim Füllprozess berücksichtigt. Daher darf die in der Spritze enthaltene Luftblase nicht entfernt werden. Die Injektion wird in eine Hautfalte der Bauchwand (zwischen Nabel und Beckenkamm) oder in die Vorderseite des Oberschenkels gegeben.

Die Kanüle sollte senkrecht in die Hautfalte eingestochen werden. Die Kanüle ist so konstruiert, dass eine Aspiration vor der Injektion nicht notwendig ist. Durch das automatische Sicherheitssystem (Ultra Safe Passive® Delivery System) wird die Nadel am Ende des Injektionsprozesses automatisch aus der Haut gezogen und im Inneren der Spritze gesichert.

4.3 GEGENANZEIGEN

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere niedermolekulare Heparin-Zubereitungen und/oder

Heparin, wie z. B. gesicherte oder vermutete immunologisch bedingte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II).

Schwer eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

Blutung: Reviparin sollte wie auch andere Antikoagulantien bei Zuständen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind, nicht angewendet werden, wie z. B. akute Blutung, haemorrhagische Diathese, Koagulationsfaktoren-Mangel, schwere Thrombozytopenie, unbehandelte arterielle Hypertonie, bakterielle Endokarditis und subakute Endokarditis, akut aufgetretene gastrointestinale Ulzera oder Blutung, haemorrhagische zerebrale Blutung, spinaler oder aurikulärer oder ophthalmologischer chirurgischer Eingriff, intraokuläre Blutung oder entsprechende Verletzungen.

Schwer eingeschränkte Funktion von Leber oder Bauchspeicheldrüse.

Die Behandlung mit Clivarin in therapeutischer Dosierung ist kontraindiziert bei/während Lumbalpunktion, spinaler oder epiduraler Anästhesie (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG

Warnhinweise:

Blutung: Bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, sollte Reviparin, wie auch andere Antikoagulantien, nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Reviparin sollte bei Patienten mit zerebralem Insult, zerebralem Aneurysma oder zerebralem Neoplasma nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit epiduraler oder spinaler Anästhesie oder lumbaler Punktion kann die prophylaktische Anwendung von Heparin sehr selten mit epiduralen oder spinalen Hämatomen verbunden sein, die verlängerte oder permanente Lähmungen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko ist erhöht bei der Anwendung eines epiduralen oder spinalen Katheters zur Anästhesie, bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, z. B. nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien (siehe Abschnitt 4.5), und bei traumatischer oder wiederholter Punktion. Reviparin sollte in einem angemessenen Zeitintervall von 12 Stunden (Minimum 6 bis 8 Stunden) vor und nach der Einführung oder der Entfernung des Epidural-Katheters angewendet werden.

Bei der Entscheidung über das Zeitintervall zwischen der letzten Heparin-Anwendung in prophylaktischer Dosierung und der Platzierung oder dem Entfernen eines Epidural- oder Spinal-Katheters sollten die Eigenschaften des Arzneimittels und das Patienten-Profil berücksichtigt werden. Die nachfolgende Reviparin-Dosis soll frühestens 4 Stunden nach Entfernen des Katheters appliziert und so lange hinausgezögert werden, bis der chirurgische Eingriff abgeschlossen ist.

Sollte ein Arzt sich für eine Antikoagulationsbehandlung im Zusammenhang mit einer epiduralen oder spinalen Anästhesie entscheiden, muss mit äußerster Wachsamkeit vorgegangen werden, und häufige Kontrollen müssen durchgeführt werden, um alle Anzeichen und Symptome neurologischer Beeinträchtigungen zu erkennen, wie z. B. Rückenschmerzen, sensorische und motorische Ausfälle (Taubheit und Schwäche in den Unterschenkeln) und Darm- oder Blasenfunktionsstörungen. Das Pflegepersonal sollte geschult sein, um diese Anzeichen und Symptome zu erkennen. Die Patienten sollen angewiesen werden, unverzüglich jemandem vom Pflegepersonal oder einen Arzt zu informieren, wenn sie irgendeines der oben genannten Symptome bemerken.

Wenn Anzeichen oder Symptome eines epiduralen oder spinalen Hämatoms vermutet werden, soll eine dringliche Diagnostik und Behandlung einschließlich einer Rückenmarksdekompression eingeleitet werden.

Reviparin wie auch andere niedermolekulare Heparine (LMWHs) kann die adrenale Sekretion von Aldosteron unterdrücken, was zu einer Hyperkaliämie führt, besonders bei Patienten mit z. B. Diabetes mellitus, chronischer renaler Insuffizienz, vorbestehender metabolischer Azidose, einem erhöhten Kalium-Plasmaspiegel oder bei Patienten, die Kalium-sparende Arzneimittel einnehmen. Das Risiko einer Hyperkaliämie scheint sich mit der Behandlungsdauer zu erhöhen, ist jedoch gewöhnlich reversibel. Vor Beginn der Therapie mit Reviparin sollen bei Risikopatienten die Serumelektrolyte gemessen und danach regelmäßig kontrolliert werden, besonders wenn die Behandlung über 7 Tage hinaus verlängert ist.

Gelegentlich wurde zu Beginn einer Heparin-Behandlung eine leichte vorübergehende Thrombozytopenie (Typ I) mit Thrombozyten-Zahlen zwischen 100 000/mm³ und 150 000/mm³ beobachtet, bedingt durch eine vorübergehende Thrombozyten-Aktivierung (siehe Abschnitt 4.8). In der Regel treten keine Komplikationen auf, so dass die Behandlung fortgesetzt werden kann.

In seltenen Fällen wurde unter niedermolekularen Heparinen (LMWHs) eine Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenie (Typ II) mit Thrombozyten-Zahl deutlich unter 100 000/mm³ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkung tritt meist innerhalb von 5 bis 21 Tagen nach Behandlungsbeginn auf; bei Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie in der Anamnese kann dies früher auftreten.

Die Bestimmung der Thrombozyten-Zahl vor Beginn der Behandlung mit Reviparin, am 1. Behandlungstag und anschließend regelmäßig jeden 3. bis 4. Tag sowie am Ende der Behandlung mit Reviparin wird empfohlen. Die Behandlung muss sofort abgebrochen und eine alternative Behandlung muss eingeleitet werden, sobald eine signifikante Reduktion der Thrombozyten-Zahl (30 bis 50%) beobachtet wird, verbunden mit positiven oder unbekanntem in vitro-Testergebnissen für anti-Thrombozyten-An-

tikörper in Gegenwart von Reviparin oder anderen LMWHs und/oder Heparin.

Reviparin ist nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit unfraktioniertem Heparin oder anderen niedermolekularen Heparinen, da diese Wirkstoffe sich im Herstellungsprozess, in der Molekulargewichtsverteilung, in den anti-Xa- und anti-IIa-Aktivitäten, in den Einheiten und in der Dosierung unterscheiden. Daher sind bei der Anwendung jedes dieser Arzneimittel besondere Vorsicht und Einhaltung der Anweisungen für die spezifische Anwendung eines jeden Arzneimittels erforderlich.

Wenn therapeutische Dosen bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) angewendet werden, sollte eine Überprüfung der anti-Xa-Spiegel in Betracht gezogen werden (anzustrebende Werte ca. 0,5 bis 1 Einheiten pro Milliliter 3 bis 4 Stunden nach Applikation).

Reviparin darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Intramuskuläre Injektionen anderer Arzneimittel sollten während der Behandlung mit Reviparin wegen des erhöhten Risikos, Hämatome zu induzieren, vermieden werden.

Vorsichtsmaßnahmen:

Reviparin sollte nur unter strenger medizinischer Überwachung angewendet werden.

Allgemein: Clivarin darf nicht mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden.

Bei älteren Patienten liegt oft eine eingeschränkte Nierenfunktion vor, die die Elimination von Reviparin reduziert. Daher sollte Reviparin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Diabetische Retinopathie.

Laboruntersuchungen: Während des Behandlungsverlaufs mit Clivarin sind wiederholte Kontrollen der Thrombozyten-Zahl angeraten.

Vorsicht ist geboten bei Begleitmedikation mit Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen, oralen Antikoagulantien und Acetylsalicylsäure (ASS).

Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Clivarin bei Kindern sind nur begrenzt verfügbar.

Clivarin enthält 144 mg Natrium pro 1,8 ml (entspricht 10307 I.E., der Tageshöchst-dosis von Clivarin). Dies ist bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät zu berücksichtigen.

Der innere Kanülenschutz kann Naturlatex (Latex) enthalten (siehe Abschnitt 6.5). Dies kann bei Latex-empfindlichen Patienten eine schwere allergische Reaktion auslösen.

4.5 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN UND SONSTIGE WECHSELWIRKUNGEN

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Reviparin mit oralen Antikoagulantien, Antibiotika vom Cephalosporin-Typ oder Arzneimitteln, die den Serum-

Kalium-Spiegel erhöhen. Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Reviparin mit nicht-steroidalen Antirheumatika, Salicylaten, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen, oder Plasma-Expandern (Dextran).

Die Wirkungen von Heparin können durch Nitroglycerin-Infusionen vermindert werden.

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt.

4.6 FERTILITÄT, SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit niedermolekularem Heparin durchgeführt. Untersuchungen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon ergaben keinen Hinweis für eine Plazentapassage von niedermolekularem Heparin.

In Ex-vivo-Untersuchungen an einer unbekannt Anzahl perfundierter Humanplazenten konnte selbst bei Dosierungen, die weit höher als die therapeutischen Dosierungen lagen, keine Plazentapassage von Reviparin gezeigt werden.

In einer klinischen Studie an über 50 Schwangeren mit wiederholten Fehlgeburten erwies sich Reviparin in prophylaktischen Dosierungen während der gesamten Schwangerschaft als sicher.

Tierexperimentelle Studien zeigten weder direkte noch indirekte schädigende Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder nachgeburtliche Entwicklung.

Clivarin sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen zum Übergang von Reviparin in die Muttermilch vor. Eine orale Absorption von Reviparin ist unwahrscheinlich. Allerdings wird die Anwendung von Reviparin während der Stillzeit nicht empfohlen.

4.7 AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 NEBENWIRKUNGEN

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen dieser oder anderer Reviparin-Formulierungen aufgeführt, die in zwei Phase-III-Studien mit Reviparin-Injektionen (COLUMBUS und/oder CORTES) bei mehr als 1% von 1273 Patienten oder in weiteren klinischen Studien auftraten oder die aus Beobachtungsstudien nach Markteinführung stammen. Die Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Reviparin zumindest als möglich angesehen wird, wurden nach Organsystem und nach Häufigkeit geordnet; dies geschah unter Anwendung

folgender Klassifizierung: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle rechts

Die folgenden Nebenwirkungen stammen aus Beobachtungsstudien nach Markteinführung und aus anderen klinischen Studien mit diesen oder anderen Formulierungen von Reviparin. Eine Häufigkeitsschätzung kann nicht vorgenommen werden, da diese Nebenwirkungen auf freiwilligen Spontanmeldungen aus einer unbekanntem Populationsgröße basieren.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leichte Thrombozytopenie kann auftreten.

Schwere Thrombozytopenie kann selten aufgrund einer immunologischen Reaktion in Verbindung mit einer paradoxen Tendenz für eine Thrombose auftreten (Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II). An der subkutanen Injektionsstelle kann eine Hautnekrose auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen mit Symptomen wie Übelkeit, Gliederschmerzen, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe und Hypotonie können auftreten. Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen sind unter Reviparin selten.

Endokrine Erkrankungen

Hypoadosteronismus mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose können insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und Diabetes mellitus auftreten.

Gefäßerkrankungen

Dosisabhängige Nebenwirkungen beinhalten eine erhöhte Blutungsneigung besonders aus Haut, Schleimhaut, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenital-Trakt. Bei normaler Dosierung kann eine leichte Blutung an der Injektionsstelle auftreten.

Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen

Nach einer ziemlich langen Behandlungsdauer (Monate) mit Standard-Heparin kann sich besonders bei prädisponierten Patienten eine Osteoporose entwickeln. Diese Nebenwirkung kann für Reviparin nicht ausgeschlossen werden. Klinische Studien sowohl mit anderen niedermolekularen Heparinen als auch mit Reviparin haben gezeigt, dass das Osteoporose-Risiko im Vergleich zu Standard-Heparin wahrscheinlich geringer ist.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Lokale Gewebsreaktionen (Indurationen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Hämatome) wurden an der Injektionsstelle beobachtet.

Laboruntersuchungen

Erhöhungen der Lebertransaminasen (GPT, GOT und Gamma-GT) im Serum wurden beobachtet.

Organsystem	Häufig	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen		Hypoadosteronismus
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Gefäßerkrankungen	Hämatom (subkutan) Thrombose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Verstopfung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in den Beinen	Osteoporose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Blutung an der Injektionsstelle	Lokale Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	pathologischer Leberfunktionstest	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 ÜBERDOSIERUNG

Eine Überdosierung mit niedermolekularem Heparin führt zu Hypokoagulabilität und damit zu einer erhöhten Blutungsgefahr.

Kleinere Blutungen oder Hämatome an der Injektionsstelle können auch bei normaler Dosierung auftreten und sollten normalerweise nicht zum Abbruch der Behandlung führen. Die langsame intravenöse Injektion des Antidots Protamin neutralisiert rasch und vollständig die anti-IIa-Aktivität von Reviparin, während die anti-Xa-Aktivität nur zum Teil neutralisiert wird. Die Protamin-Dosis muss der Reviparin-Dosis angepasst werden.

Behandlung:

Etwa 17,5 mg Protamin sind erforderlich, um 1 Dosis von Reviparin (1432 I.E.) zu neutralisieren. Für die Behandlung muss die Halbwertszeit des niedermolekularen Heparins berücksichtigt werden. 1 mg Protamin neutralisiert 81,8 I.E. der anti-Xa-Aktivität von Reviparin. Die Bolusdosis von Protamin sollte 50 mg nicht überschreiten (es wird auf die Fachinformation der Hersteller von Protamin verwiesen).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antikoagulantien, Heparin-Gruppe.
ATC-Code: B01AB08

Clivarin (Reviparin) Injektionslösung enthält aus Intestinalmukosa des Schweines gewonnenes fraktioniertes Heparin-Natrium mit einer mittleren Molmasse von 3150-5150 in wässriger Lösung. Von den zahlreichen biologischen Wirkungen des niedermolekularen Heparins ist der Einfluss auf das Blutgerinnungssystem klinisch am bedeutendsten.

Reviparin greift in verschiedene Phasen der Blutgerinnung ein. Aufgrund seiner ausgeprägten anti-Faktor-Xa-Aktivität und seiner vergleichsweise schwachen anti-Faktor-IIa-Aktivität wirkt niedermolekulares Heparin vor allem in den frühen Phasen der Blutgerinnung.

Reviparin hat einen Quotienten der anti-Xa-Aktivität zur anti-IIa-Aktivität von 3,6 bis 6,1 in vitro (unfraktioniertes Heparin hat einen Quotienten von 1).

5.2 PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN

Nach subkutaner Injektion von Reviparin werden nach 3 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht, die anschließend in eine Plateauphase übergehen und 4 bis 6 Stunden nach Verabreichung wieder abfallen. Pharmakokinetische Studien mit Reviparin an 24 gesunden Probanden ergaben nach subkutaner Applikation einer Einzeldosis von Reviparin 1432 I.E. anti-Xa/0,25 ml einen mittleren C_{max} -Wert (gemessen als anti-Xa-Aktivität) von $0,14 \pm 0,03$ I.E./ml. Ähnliche Untersuchungen, die mit höheren Dosen von Reviparin durchgeführt wurden, zeigten, dass der mittlere C_{max} -Wert von Reviparin bei Dosis-Erhöhung ansteigt.

Dosisunabhängig beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Reviparin nach subkutaner Injektion etwa 3 Stunden, die Gesamtklearance 18 ml/min und das Verteilungsvolumen ca. 5 l. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit dem Harn. Die pharmakokinetischen Parameter bezüglich der anti-Xa-Aktivität und der anti-IIa-Aktivität sind praktisch identisch.

Die Bioverfügbarkeit von Reviparin nach subkutaner Applikation beträgt ca. 95 %. Untersuchungen an gesunden Probanden zeigten, dass die Bioverfügbarkeit keinen wesentlichen interindividuellen Schwankungen unterworfen ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es wurden keine entsprechenden Untersuchungen zur Bestimmung geeigneter Reviparin-Dosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

Da jedoch die Clearance hauptsächlich renal erfolgt, kann die Elimination in Abhängigkeit von der Schwere der Nierenfunktionsstörung verzögert sein. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen eine erhöhte Exposition (AUC) und eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 PRÄKLINISCHE DATEN ZUR SICHERHEIT

Toxizität, speziell Blutung, ist auf überhöhte Dosierungen außerhalb des empfohlenen Dosisbereichs zurückzuführen und ist abhängig von den verstärkten Wirkungen bei Überdosierung.

Untersuchungen mit Heparin und anderen niedermolekularen Heparinen zeigten osteoporotische Wirkungen, Kataraktentwicklung sowie verzögerte Frakturheilung und Rekalzifizierung des Skeletts. Es ist nicht bekannt, inwieweit Reviparin ähnliche Wirkungen zeigt.

Untersuchungen zur Reproduktions- und Geno-Toxizität haben keine speziellen Gefahren für den Menschen gezeigt. Es wurden keine Kanzerogenitäts-Studien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

Natriumchlorid
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 INKOMPATIBILITÄTEN

Clivarin darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 DAUER DER HALTBARKEIT

3 Jahre

6.4 BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES

Verfügbar in folgenden Packungsgrößen:
2 × 0,6 ml (0,6 ml = 3436 I.E. anti-Xa) – skalierte Fertigspritze*

10 × 0,6 ml (0,6 ml = 3436 I.E. anti-Xa) – skalierte Fertigspritze*

20 × 0,6 ml (0,6 ml = 3436 I.E. anti-Xa) – skalierte Fertigspritze*

Klinikpackungen mit:

100 (10 × 10) × 0,6 ml (0,6 ml = 3436 I.E. anti-Xa) – skalierte Fertigspritze*

100 (5 × 20) × 0,6 ml (0,6 ml = 3436 I.E. anti-Xa) – skalierte Fertigspritze*

Packungen für den Sprechstundenbedarf mit:

100 (10 × 10) × 0,6 ml (0,6 ml = 3436 I.E. anti-Xa) – skalierte Fertigspritze*

100 (5 × 20) × 0,6 ml (0,6 ml = 3436 I.E. anti-Xa) – skalierte Fertigspritze*

Fertigspritzen aus Glas Typ I mit rostfreier Kanüle. Der innere Kanülenschutz enthält Naturgummi (Latex) oder ein latexfreies Gummi auf Polyisoprenbasis. Der äußere Nadelschutz besteht aus Polypropylen und der Spritzenstempel aus Polypropylen oder Polycarbonat.

Die Fertigspritze verfügt über ein automatisches Sicherheitssystem (Ultrasafe Passive® Delivery System).

* Die Fertigspritze ist gekennzeichnet mit 0,05-ml-Einteilungen.

6.6 BESONDERE VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Injektionslösung soll verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Telefon: 0511/6750-2400
Telefax: 0511/6750-3120
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

62679.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. Dezember 2005/17. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt