

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Clivarin® 1.750

1432 I.E. (Ph. Eur., entsprechend 1750 I.E. 1. Int. Standard) anti-Xa/0,25 ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Reviparin-Natrium

1 ml Injektionslösung enthält:
Reviparin-Natrium 5726 I.E. anti-Xa
0,25 ml enthalten:
Reviparin-Natrium 1432 I.E. anti-Xa

Sonstige Bestandteile: Clivarin enthält 80 mg Natrium pro Milliliter.

Die 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

Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko (z. B. Allgemeinchirurgie).

Zur Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei traumatisierten, immobilisierten Patienten mit mittlerem thromboembolischem Risiko (immobilisierende Verbände, z. B. nach Frakturen der Extremitäten, Achillessehnenruptur).

Hinweis:

Bewährte zusätzliche nicht-medikamentöse postoperative antithrombotische Maßnahmen sind weiterhin zu fördern.

Anwendung bei Kindern:

Zur Anwendung von Clivarin 1.750 liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Ausschließlich zur subkutanen Anwendung.

Peri- und postoperative Primärprophylaxe bei niedrigem oder mittlerem Thromboserisiko (z. B. in der Allgemeinchirurgie):

Am Operationstag ist die erste Fertigspritze mit 0,25 ml Injektionslösung von Clivarin 1.750 ca. 2 Stunden vor Operationsbeginn zu verabreichen. Anschließend wird ab dem ersten Tag nach der Operation 1-mal täglich im 24-Stunden-Rhythmus jeweils eine Fertigspritze mit 0,25 ml Injektionslösung injiziert.

Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei traumatisierten, immobilisierten Patienten mit mittlerem Thromboserisiko:

Die erste Injektion von Clivarin 1.750 ist am Tag der Ruhigstellung der verletzten Extremität zu verabreichen. Anschließend wird ab dem darauffolgenden Tag 1-mal täglich im

24-Stunden-Rhythmus jeweils eine Fertigspritze mit 0,25 ml Injektionslösung injiziert.

Die Fertigspritze ist nur für die einmalige Anwendung von Clivarin 1.750 vorgesehen und sofort gebrauchsfertig, sobald der Kanülenschutz entfernt ist.

Das Residualvolumen der vorgefüllten Spritze wurde während des Füllungsprozesses berücksichtigt.

Die subkutane Injektion wird in eine von zwei Fingern geformte Hautfalte der Bauchwand (zwischen Nabel und Beckenkamm) oder der Vorderseite des Oberschenkels gegeben. Die Kanüle sollte senkrecht eingestochen und geradlinig in gleicher Weise entfernt werden.

Die Therapiedauer richtet sich im Wesentlichen nach der Art der Erkrankung und der Dauer der Risikoperiode (Immobilisierung), sie ist daher im Einzelfall vom behandelnden Arzt zu bestimmen und erstreckt sich im Regelfall bis zur vollständigen Mobilisation des Patienten. Bei unkomplizierten Operationen kann man im Allgemeinen von einem Zeitraum von 7–10 Tagen ausgehen. Bei nicht operierten immobilisierten Patienten erstreckt sich die Therapiedauer bis zur vollständigen Mobilisation, bei Patienten mit Gipsverbänden liegt sie zum Beispiel im Mittel bei 41 Tagen.

Anwendung bei Kindern

Clivarin ist zur Behandlung von Kindern nicht geeignet.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollte Clivarin 1.750 mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Anwendung von Reviparin kontraindiziert.

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

Clivarin 1.750 darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Reviparin oder einen der Hilfsstoffe von Clivarin (siehe Liste der sonstigen Bestandteile, Abschnitt 6.1) oder andere niedermolekulare Heparin-Zubereitungen und/oder Heparin, wie z. B. gesicherte oder vermutete, immunologisch bedingte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II).
- Blutung: Reviparin sollte wie auch andere Antikoagulantien bei Zuständen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind, nicht angewendet werden, z. B. bei akuter Blutung, hämorrhagischer Diathese, Koagulationsfaktoren-Mangel, schwerer Thrombozytopenie, unkontrollierter arterieller Hypertonie, bakterieller Endokarditis und subakuter Endokarditis, akut aufgetretenen gastrointestinalen Ulzera oder Blutungen, hämorrhagischen zerebralen Blutungen, spinalem oder au-

rikulärem oder ophthalmologischem chirurgischem Eingriff, intraokulärer Blutung oder entsprechenden Verletzungen.

- zerebralem Aneurysma.
- schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- schwer eingeschränkter Leberfunktion.
- schwer eingeschränkter Bauchspeicheldrüsenfunktion.
- Retinopathien.
- Abortus imminens.
- Die Behandlung mit Clivarin in therapeutischer Dosierung ist kontraindiziert bei/während Lumbalpunktion, spinaler oder epiduraler Anästhesie.

Clivarin 1.750 sollte nur mit besonders sorgfältiger Überwachung angewendet werden bei

- Verdacht auf Malignom mit Blutungsneigung.
- Nieren- und/oder Harnleiterstein.
- gleichzeitiger Behandlung mit den Serum-Kaliumspiegel erhöhenden Medikamenten, oralen Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmern und/oder Cephalosporin-Antibiotika.

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. nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Thrombozytenaggregationshemmern 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 Entfernung des Katheters appliziert und so lange hinausgezögert wer-

den, 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. Die Krankenschwestern sollten geschult sein, um diese Anzeichen und Symptome zu erkennen. Die Patienten sollen angewiesen werden, unverzüglich eine Krankenschwester oder einen Arzt zu informieren, wenn sie irgendeines der o. g. Symptome bemerken.

Wenn Anzeichen oder Symptome eines epiduralen oder spinalen Hämatoms vermutet werden, soll eine dringliche Diagnosestellung und Behandlung einschließlich einer Rückenmarks-Dekompression 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 renal 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 sollten 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, sodass 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.

Vor der Anwendung von Reviparin sowie am 1. Behandlungstag wird die Bestimmung der Thrombozyten-Zahl empfohlen, anschließend regelmäßig jeden 3. bis 4. Tag und am Ende der Behandlung mit Reviparin. Die Behandlung muss sofort unterbrochen und eine alternative Behandlung eingeleitet werden, sobald eine signifikante Reduktion der Thrombozyten-Zahl (30 bis 50 %) beobachtet wird, verbunden mit positiven oder unbekannten *In-vitro*-Testergebnissen für

Anti-Thrombozyten-Antikörper in Gegenwart von Reviparin oder anderen LMWHs und/oder Heparin.

Reviparin ist nicht austauschbar (Einheit für Einheit) mit unfractioniertem 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 Gebrauchsinformationen erforderlich.

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

Reviparin darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Intramuskuläre Injektionen anderer Arzneimittel sollen 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-Kaliumspiegel erhöhen, oralen Antikoagulantien und Acetylsalicylsäure (ASS).

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

Wie durch Heparin können durch Reviparin folgende klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse verfälscht werden: Vortäuschung niedriger Cholesterinwerte im Serum, falsch hohe T₃- und T₄-Werte bei nicht nüchternen Patienten, falsch hohe Blutzuckerwerte (erhöht um bis zu 30 mg%), Verfälschung des Bromsulphthalein-Testes.

Clivarin 1.750 enthält 80 mg Natrium pro Milliliter. Dies ist bei Personen unter Natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät zu berücksichtigen.

Der Kanülenschutz enthält Naturgummi (Latex). Latex-empfindliche Patienten können hierauf schwere allergische Reaktionen entwickeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Reviparin mit oralen Antikoagulantien (z. B. Dicumarolen, Fibrinolytika) oder Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen. Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Reviparin mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon, Indometacin), Salicylaten, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z. B. Dipyridamol), Plasmaexpandern (Dextran), Sulfipyrazon, Zytostatika, hochdosiertem i. v.-Penicillin, Cephalosporinen.

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

Verdrängung aus der Plasma-Eiweißbindung, z. B. von Propranolol; Bindung basischer Medikamente, z. B. Chinin, und Abschwächung ihrer Wirkung.

Eine gleichzeitige Behandlung mit den Serum-Kaliumspiegel erhöhenden Medikamenten und Clivarin 1.750 sollte nur mit sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Zusätzlich zeigt Heparin zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, deren klinische Bedeutung unterschiedlich beurteilt wird.

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollierte Studien zu einer Anwendung von LMW-Heparin im ersten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen existieren nicht. Untersuchungen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon ergaben keinen Hinweis auf eine Plazentapassage von niedermolekularem Heparin. In *Ex-vivo*-Untersuchungen an einer unbekannten Zahl 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. Es wurden keine kongenitalen Anomalien oder eine Thrombozytopenie in dieser Studie beobachtet. Keine Veränderungen in der Knochenhäufigkeit wurden dokumentiert.

Während der Schwangerschaft sind wegen möglicher Einflüsse von Reviparin-Natrium auf den Calcium-Haushalt der Schwangeren regelmäßige Ca²⁺-Blutspiegel-Messungen durchzuführen.

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

Unter der Geburt ist die epidurale Anästhesie bei Schwangeren, die mit Antikoagulantien behandelt werden, kontraindiziert.

Clivarin sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Untersuchungen 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 aus zwei Phase-III-Studien mit Reviparin-Injektionen (COLUMBUS und/oder CORTES) aufgeführt, die bei mehr als 1 % von 1273 Patienten auftraten. Nebenwirkungen, die aus Beobachtungsstudien nach Markteinführung stammen oder in weiteren klinischen Studien auftraten, sind ebenfalls aufgeführt. Die Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Reviparin zumindest als möglich angesehen wird, wurden nach Organsystemen und nach Häufigkeit geordnet; dies geschah unter Anwendung folgender Klassifizierung: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpv-node.html>

Organsystem	häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie ¹ Disseminierte intravasale Koagulation ¹
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen ² anaphylaktische Reaktionen ²
Endokrine Erkrankungen		Hypoadosteronismus ³
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Gefäßerkrankungen	Hämatom (subkutan) Thrombose	Thromboembolismus ¹ Hypotonie ² Hämorrhagie ⁴ Hämatom (subkutan) ^{4,6}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Dyspnoe ² Bronchospasmus ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Verstopfung	Erbrechen ² Übelkeit ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautnekrosen ¹ Urtikaria ² Pruritus ² Erythem ⁶ Hautverfärbung ⁶
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Beinen	Osteoporose ⁵
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Blutung an der Injektionsstelle	Verhärtung ⁶
Untersuchungen	pathologischer Leberfunktionstest	pathologischer Leberfunktionstest ⁷ Anstieg LDH ⁷ Anstieg Lipase ⁷

¹ Leichte Thrombozytopenie kann auftreten. Schwere Thrombozytopenie kann auftreten, begleitet von einer disseminierten intravasalen Koagulation und/oder Thromboembolismus und/oder Hautnekrose an der subkutanen Injektionsstelle.

² Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Übelkeit, Urtikaria, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmus und Hypotonie können auftreten. Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen unter Reviparin sind selten. Patienten, die schon einmal mit Reviparin und/oder Heparin behandelt wurden, sollten besonders genau beobachtet werden.

³ Hypoadosteronismus verbunden mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose kann auftreten (insbesondere bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion und Diabetes mellitus),

⁴ 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.

⁵ 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 deutlich (fünf- bis siebenmal) geringer ist als unter Standard-Heparin.

⁶ An der Injektionsstelle wurden lokale Gewebsreaktionen (Verhärtungen, Rötungen, Verfärbungen und kleinere Hämatome) beobachtet.

⁷ Erhöhungen der Lebertransaminasen (Alanin-Aminotransferase/ALT; Aspartat-Aminotransferase/AST; Gamma-Glutamyltransferase/Gamma-GT) sowie der LDH und Lipase im Serum wurden beobachtet.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von niedermolekularem Heparin führt zu Hypokoagulabilität und damit zu einer erhöhten Blutungsgefahr. Kleinere Blutungen oder Hämatome um den Stichkanal können auch bei normaler Dosierung auftreten und sollten normalerweise nicht zum Abbruch der Behandlung führen.

Als Folge akuter Überdosierung können Blutungen in verschiedenen Körperregionen auftreten, z. B. in Haut und Schleimhäuten (Blutergüsse, flohstichartige Blutungen unter der Haut, Nasenbluten), aus Wunden, dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt (Teerstuhl, Blut im Urin). Blutdruckabfall, Abfall des Hämatokrits oder andere Symptome können Zeichen einer verborgenen Blutung sein.

Falls erforderlich kann als Antidot bei Blutungen Protamin, 1250 I.E., langsam intravenös verabreicht werden. Dabei wird die Anti-IIa-Aktivität von Reviparin-Natrium (Verlängerung von aPTT und Thrombinzeit) rasch und komplett aufgehoben, die Anti-Xa-Aktivität jedoch nur zum Teil neutralisiert. Die intravenöse Protamin-Dosis sollte dabei der injizierten Dosis Reviparin-Natrium entsprechen: 1 mg Protamin neutralisiert 82 Anti-Xa-Einheiten (BRS) von Reviparin-Natrium. Zur Neutralisation einer Reviparin-Dosis (1432 I. E.) sind rund 17,5 mg Protamin erforderlich. 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

Bei Clivarin 1.750, Injektionslösung, handelt es sich um eine sterile, wässrige Lösung von Reviparin-Natrium, einem niedermolekularen Heparin (LMW-Heparin). Reviparin-Natrium ist ein praktisch geruchloses, weißes bis fast weißes, hygroskopisches Pulver, das sich leicht in Wasser löst. Es wird durch Depolymerisation von aus der Intestinalmukosa des Schweines gewonnenem Standardheparin hergestellt (Nitritspaltung) und weist eine mittlere Molmasse von 3150–5150 auf, wobei 52,5 bis 87,5 % eine Molmasse zwischen 2000 und 6000 besitzen. Von den zahlreichen biologischen Wirkungen des niedermolekularen Heparins ist der Einfluss auf das Blutgerinnungssystem klinisch am bedeutendsten.

Als direktes Antikoagulans greift es in verschiedene Phasen der Blutgerinnung ein. Beim LMW-Heparin konnten die antithrombotischen und antikoagulatorischen Aktivitäten des Heparins dissoziiert werden. 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-Natrium hat einen Quotienten der Anti-Xa-Aktivität zur Anti-IIa-Aktivität von 3,6–6,1 *in vitro* (im Vergleich dazu hat unfractioniertes Heparin einen Quotienten von 1). Dies be-

dingt eine ausgeprägtere und längere antithrombotische bei gleichzeitig verminderter antikoagulierender Wirksamkeit im Vergleich zu unfractioniertem Heparin. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Clivarin eine verringerte Blutungsgefahr im Vergleich zu Standardheparin aufweist.

Die biologische Aktivität verschiedener niedermolekularer Heparine kann nicht mit einem Test ausgedrückt werden, der einfache Dosisvergleiche zwischen verschiedenen Präparaten erlaubt.

Außerhalb des angegebenen Dosisbereiches, bei stark überhöhten Dosierungen, sind toxische Effekte, vor allem Hämorrhagien, auf exzessive pharmakodynamische Wirkungen zurückzuführen. Systemische anaphylaktische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Injektion von Reviparin-Natrium werden innerhalb von 3 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht, die anschließend in eine Plateauphase übergehen und 4–6 Stunden nach Verabreichung wieder abfallen. Pharmakokinetische Studien mit Clivarin 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 Clivarin bei Dosiserhöhung ansteigt.

Die Eliminationshalbwertszeit von Reviparin nach subkutaner Injektion beträgt etwa 3 Stunden und ist, ebenso wie die Gesamtklearance (18 ml/min) und das Verteilungsvolumen (ca. 5 l), dosisunabhängig. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils mit dem Harn. Die pharmakokinetischen Parameter bezüglich der Anti-Xa-Aktivität und der Anti-IIa-Aktivität sind praktisch identisch.

LMW-Heparin und/oder Metaboliten gehen bei der Ratte in die Muttermilch über, jedoch wurde keine Anti-Xa-Aktivität nachgewiesen.

Die Bioverfügbarkeit von Reviparin-Natrium nach subkutaner Applikation beträgt 95 %, während sie beim unfractionierten Heparin nur etwa 15–30 % beträgt. Untersuchungen an gesunden Probanden zeigten, dass die Bioverfügbarkeit keinen wesentlichen individuellen Schwankungen unterworfen ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Es wurden keine entsprechenden Untersuchungen zur Bestimmung geeigneter Reviparin-Dosen 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

a) Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierarten haben keine besondere Empfindlichkeit (bei vorschriftsmäßiger Applikation) ergeben.

b) Subchronische und chronische Toxizität

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

In subchronischen und chronischen Untersuchungen nach i. v.- und s. c.-Applikationen traten bei verschiedenen Tierarten in Abhängigkeit von der Dosis innere Blutungen und Hämatome auf.

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

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen haben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential ergeben.

Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.

d) Reproduktionstoxizität

Reviparin-Natrium war in tierexperimentellen Untersuchungen an Ratte und Kaninchen ab 40 mg/kg KG embryotoxisch; bei allen geprüften Dosierungen (bis 80 bzw. 100 mg/kg KG) traten keine teratogenen Effekte auf. Die Fertilität männlicher bzw. weiblicher Ratten war bis zur höchsten geprüften Dosis (80 mg/kg KG) nicht beeinträchtigt. Die prä- und postnatale Entwicklung von Ratten (z. B. reduzierte Körpergewichte) war nur bei der höchsten geprüften Dosierung von 80 mg/kg KG beeinträchtigt.

Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität haben keine speziellen Gefahren für den Menschen gezeigt.

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

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 2 Fertigspritzen zu je 0,25 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 5 Fertigspritzen zu je 0,25 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 10 Fertigspritzen zu je 0,25 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 20 Fertigspritzen zu je 0,25 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 50 Fertigspritzen zu je 0,25 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 10 × 10 Fertigspritzen zu je 0,25 ml

Packungen für den Sprechstundenbedarf

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

28800.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

30.04.1993/30.11.2009

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt