

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLIVARINA 1.750 U.I./0,25 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo \*

CLIVARINA 4.200 U.I./0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo \*

CLIVARINA 6.300 U.I./0,9 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo \*

CLIVARINA 42.000 U.I./6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo

\* 1 U.I. aXa determinata secondo il 1° standard internazionale (WHO) corrisponde a 0,818 U.I. aXa determinata secondo lo standard della Farmacopea Europea.

1.750 U.I. aXa corrispondono a 1.432 U.I. aXa Ph. Eur.

4.200 U.I. aXa corrispondono a 3.436 U.I. aXa Ph. Eur.

6.300 U.I. aXa corrispondono a 5.153 U.I. aXa Ph. Eur.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Clivarina 1.750 U.I./0,25 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*

- Una siringa preriempita contiene:

Principio attivo:

Reviparina sodica                      1.750 U.I. aXa

*Clivarina 4.200 U.I./0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*

- Una siringa preriempita contiene:

Principio attivo:

Reviparina sodica                      4.200 U.I. aXa

*Clivarina 6.300 U.I./0,9 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*

- Una siringa preriempita contiene:

Principio attivo:

Reviparina sodica                      6.300 U.I. aXa

*Clivarina 42.000 U.I./6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo*

- Un flacone da 6 ml di soluzione contiene:

Principio attivo:

Reviparina sodica                      42.000 U.I. aXa

(eparina a basso peso molecolare ottenuta da eparina sodica estratta da mucosa intestinale porcina; peso molecolare medio 3.900 D).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

### 4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

#### 4.1 **Indicazioni terapeutiche**

- Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale e ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP.
- Trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare.
- Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA).

#### 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

##### ***Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP):***

###### *Chirurgia generale*

La dose usuale è 1.750 U.I. aXa per via sottocutanea 2-4 ore prima dell'intervento e 1.750 U.I. aXa per via sottocutanea una volta al giorno per 7-10 giorni o per tutto il periodo a rischio.

###### *Chirurgia ortopedica e pazienti a rischio maggiore di TVP*

La prevenzione è ottenuta con una iniezione giornaliera da 0,6 ml di reviparina sodica (4.200 U.I. aXa) per via sottocutanea. In chirurgia ortopedica si effettua una prima iniezione da 0,6 ml (4.200 U.I. aXa) per via sottocutanea fino a 12 ore prima dell'intervento. Successivamente 0,6 ml (4.200 U.I. aXa) per via sottocutanea una volta al giorno per almeno 10 giorni o per tutto il periodo a rischio.

##### ***Trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare:***

Nel trattamento acuto della trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, posologia fissa giornaliera di reviparina sodica 175 U.I. aXa pro kg di peso da ripartirsi in 2 iniezioni sottocutanee nelle 24 ore per 5-10 giorni consecutivi.

##### ***Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA):***

Reviparina sodica 7.000 U.I. aXa (1 ml) in bolo (attraverso il catetere femorale) prima della procedura, seguita da 10.500 U.I. aXa (1,5 ml) per infusione venosa in 24 ore.

##### **Popolazione pediatrica**

Reviparina non è indicata per l'uso pediatrico.

##### **Insufficienza renale**

Reviparina deve essere usata con cautela nei pazienti con lieve o moderata insufficienza renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'uso di reviparina è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/minuto) (vedere paragrafo 4.3).

### Insufficienza epatica

L'uso di reviparina nei pazienti con insufficienza epatica non è stato studiato.

### Tecnica di iniezione sottocutanea

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottocutaneo della cintura addominale anterolaterale e posterolaterale, alternando il lato destro ed il lato sinistro. L'ago deve essere introdotto interamente, deve essere inserito e rimosso perpendicolarmente e non tangenzialmente nello spessore di una plica cutanea realizzata tra il pollice e l'indice dell'operatore. La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Il volume residuo della siringa pronta è dovuto al procedimento di fabbricazione e ne è stato tenuto conto in corso di riempimento.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre eparine a basso peso molecolare e/o a eparina.

Pazienti con sospetta o confermata anamnesi di trombocitopenia immunologicamente indotta (tipo II) (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia: analogamente agli altri anticoagulanti, reviparina non deve essere utilizzata in presenza di condizioni associate a un elevato rischio di sanguinamento, quali: emorragia attiva, diatesi emorragica, deficit di fattori della coagulazione, trombocitopenia grave, ipertensione arteriosa non controllata, endocardite batterica, endocardite lenta, ulcerazione o emorragia gastrointestinale attiva, accidenti cerebrovascolari emorragici, intervento chirurgico spinale, auricolare o oftalmologico, sanguinamento intraoculare o relative lesioni.

Insufficienza epatica e pancreatica grave.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/minuto).

Anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva, che è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina per motivazioni diverse dalla profilassi. Le dosi terapeutiche di reviparina sodica soluzione iniettabile sono controindicate nei pazienti sottoposti a puntura lombare o ad anestesia spinale o epidurale (vedere anche paragrafo 4.4 e 4.6).

La confezione da 42.000 U.I. aXa/6 ml, per la presenza di alcool benzilico in neonati, specialmente se prematuri, è stata associata a "*Gasping Syndrome*" (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### *Avvertenze*

Emorragia: Reviparina, come altri anticoagulanti deve essere usata con estrema cautela nei pazienti trattati contemporaneamente con altri anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici.

Reviparina deve essere usata con cautela nei pazienti con ictus cerebrale, aneurisma cerebrale o neoplasie cerebrali.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia epidurale o spinale o puntura lombare, l'uso profilattico di eparina può essere raramente associato con ematomi epidurali o spinali, con conseguente paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.8). Il rischio aumenta con l'uso di un catetere epidurale o spinale per anestesia, con l'uso concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS), inibitori piastrinici o anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5) e con traumi o ripetute iniezioni. Reviparina deve essere somministrata in un intervallo di tempo adeguato di 12 ore (minimo 6-8 ore) prima e dopo l'inserimento o la rimozione del catetere epidurale.

Quando si deve valutare l'intervallo tra l'ultima somministrazione di eparina in dosi profilattiche e l'inserimento o la rimozione di un catetere epidurale o spinale, devono essere tenuti in considerazione le caratteristiche del prodotto e il profilo del paziente. La dose successiva di reviparina non deve essere somministrata prima di quattro ore dopo la rimozione del catetere. La dose successiva deve essere ritardata fino a quando la procedura chirurgica non è stata completata. Se il medico dovesse decidere di somministrare un trattamento anticoagulante nel contesto di una anestesia epidurale o spinale, estrema vigilanza e frequente monitoraggio devono essere adottati per rilevare eventuali segni e sintomi di danno neurologico, come mal di schiena, deficit motori e sensoriali (intorpidimento e debolezza degli arti inferiori) e disfunzione intestinale e della vescica. Gli operatori sanitari devono essere preparati ad individuare tali segni e sintomi. I pazienti devono essere avvisati di informare immediatamente un medico o un operatore sanitario se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi.

Se si sospettano segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale, deve essere effettuata una diagnosi urgente e un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

Reviparina come altre eparine a basso peso molecolare (EBPM), può sopprimere la secrezione surrenalica di aldosterone che porta ad iperkaliemia, soprattutto in pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale cronica, preesistente acidosi metabolica, con livelli di potassio plasmatico aumentati o che assumano medicinali risparmiatori di potassio. Il rischio di iperkaliemia sembra aumentare con la durata della terapia, ma di solito è reversibile. I livelli di elettroliti sierici dovrebbero essere misurati nei pazienti a rischio prima di iniziare la terapia con reviparina e successivamente controllati regolarmente, specialmente se il trattamento si prolunga oltre i 7 giorni.

Occasionalmente è stata osservata una lieve trombocitopenia transitoria (tipo I) all'inizio della terapia con eparina, con conta piastrinica tra 100.000/mm<sup>3</sup> e 150.000/mm<sup>3</sup> dovuta a una temporanea attivazione piastrinica (vedere paragrafo 4.8). Generalmente non si verificano complicazioni, quindi il trattamento può essere continuato.

In rari casi è stata osservata con EBPM una grave trombocitopenia anticorpo-mediata (tipo II) con conta piastrinica chiaramente al di sotto di 100.000/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.8). Questo effetto si può verificare tra 5 e 21 giorni dopo l'inizio del trattamento; in pazienti con una storia di trombocitopenia indotta da eparina tale effetto può manifestarsi anche prima.

Prima della somministrazione di reviparina si raccomanda di effettuare una conta piastrinica, il primo giorno di terapia e poi regolarmente ogni 3 o 4 giorni fino alla fine della terapia.

Se la conta piastrinica è significativamente ridotta (da 30% a 50%), sia se associata a risultati positivi di test in vitro per anticorpi anti-piastrine in presenza di reviparina o altre EBPM e/o eparina non frazionata, sia se tale risultato non sia disponibile, il trattamento con reviparina deve essere sospeso immediatamente e deve essere iniziata una terapia alternativa.

Reviparina non può essere utilizzata in modo intercambiabile (unità con unità) con eparina non frazionata o altre eparine a basso peso molecolare in quanto differiscono per il metodo impiegato nella produzione, nel peso molecolare e nell'attività specifica anti-IIa e anti-Xa, unità e dosaggio. Sono pertanto raccomandate una particolare attenzione e il rispetto delle istruzioni per l'uso specifico di ogni prodotto.

Quando reviparina è somministrata in dosi terapeutiche in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/minuto), dovrebbe essere considerato il monitoraggio dei livelli di anti-Xa (livelli desiderati: circa 0,5-1U /ml a 3-4 ore dalla somministrazione).

#### **Reviparina non deve essere somministrata per via intramuscolare.**

Durante il trattamento con reviparina si dovrebbe evitare di effettuare iniezioni intramuscolari di altri farmaci, a causa del maggior rischio di ematomi.

#### *Precauzioni*

Reviparina deve essere usata solo sotto stretto controllo medico.

Non miscelare con altre soluzioni per iniezione o infusione.

Reviparina deve essere usata con cautela in pazienti anziani, che spesso presentano compromissione della funzionalità renale che potrebbe ridurre l'eliminazione di reviparina.

Nei pazienti con nefropatia o retinopatia diabetiche, reviparina sodica deve essere usata con cautela.

Esami di laboratorio: è consigliato di effettuare una conta piastrinica periodica in corso di trattamento con reviparina.

Si raccomanda cautela in trattamento concomitante con farmaci che aumentano i livelli sierici di potassio, anticoagulanti orali e aspirina.

Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di reviparina nei bambini.

Il cappuccio di protezione dell'ago della siringa preriempita può contenere gomma al lattice naturale che può provocare gravi reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni**

### ***Associazioni sconsigliate:***

*Acido acetilsalicilico e altri salicilati* (per via generale)

Aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati).

Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico.

#### *FANS (per via generale)*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica e aggressione della mucosa gastroduodenale da farmaci antinfiammatori non steroidei).

Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

#### *Ticlopidina*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina).

E' sconsigliata l'associazione a forti dosi di eparina.

L'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica.

#### *Altri antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc.)*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

#### ***Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:***

##### *Anticoagulanti orali*

Potenziamento dell'azione anticoagulante. L'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina.

Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali:

- a) rinforzare la sorveglianza clinica;
- b) per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina.

##### *Glucocorticoidi (via generale)*

Aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare), a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a dieci giorni.

L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica.

##### *Destrano (via parenterale)*

Aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

Non sono stati condotti studi clinici controllati sull'uso di eparina a basso peso molecolare in gravidanza. Negli studi condotti durante il secondo e terzo trimestre, non è stato identificato alcun

passaggio di eparina a basso peso molecolare oltre la barriera placentale. In esperimenti *ex vivo* condotti su un numero imprecisato di placenti umane perfuse, non è stato dimostrato un passaggio di reviparina attraverso la placenta anche se le dosi somministrate sono state molto superiori a quelle terapeutiche.

In uno studio clinico che ha coinvolto più di 50 donne in gravidanza con aborti ripetuti, reviparina somministrata a dosi profilattiche durante l'intera gravidanza sembrava essere sicura. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sullo sviluppo postnatale.

Deve essere usata cautela nel prescrivere il medicinale in gravidanza.

Il ricorso all'anestesia epidurale durante il parto risulta controindicato nelle donne trattate con anticoagulanti in gravidanza (vedere anche paragrafo 4.3).

Il flaconcino multidose contiene alcool benzilico. Poiché l'alcool benzilico può passare al feto che ha una maggiore sensibilità verso questo eccipiente, i prodotti contenenti alcool benzilico non devono essere somministrati a donne in gravidanza. Le siringhe prerimpite non contengono alcool benzilico.

#### *Allattamento*

Informazioni sull'escrezione di reviparina nel latte materno non sono disponibili. Le attuali conoscenze indicano che, per effetto delle dimensioni molecolari delle eparine a basso peso molecolare e dell'inattivazione gastrointestinale, il passaggio nel latte materno e l'assorbimento per via orale da parte del lattante è verosimilmente trascurabile. Tuttavia, come precauzione, l'uso di reviparina durante l'allattamento non è consigliato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse che si sono verificate in più dell'1% dei 1.273 pazienti trattati con iniezioni di reviparina nei due studi di fase III (COLUMBUS e CORTES) sono riportati nella tabella seguente. La tabella riporta anche le reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing o da altri studi clinici. Le reazioni considerate come possibilmente correlate a reviparina sono riportate per classe organo-sistemica e frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (reazioni avverse provenienti dall'attività post-marketing o da altri studi clinici; la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazio ne sistemico- organica MedDRA</b>	<b>Molto Comun e <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Comune <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt;</math> <math>1/10</math></b>	<b>Non Comune <math>\geq 1/1,000</math>, <math>&lt;</math> <math>1/100</math></b>	<b>Non Nota</b>
Patologie del				Trombocitope

sistema emolinfopoietico				nia <sup>1</sup>
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità <sup>2</sup> , reazioni anafilattiche <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		
Patologie vascolari		Trombosi, ematoma sottocutaneo		Ipotensione <sup>3</sup> , ematoma sottocutaneo <sup>4</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi		Dispnea <sup>3</sup>
Patologie gastrointestinali		Costipazione		Nausea <sup>3</sup> , vomito <sup>3</sup>
Patologie epatobiliari		Funzionalità epatica alterata		Funzionalità epatica alterata <sup>5</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Necrosi cutanea <sup>6</sup> , prurito <sup>3</sup> , orticaria <sup>3</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alle estremità		Dolore alle estremità <sup>3</sup> , osteoporosi <sup>7</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, emorragia nel sito di iniezione		Indurimento <sup>8</sup> , arrossamento cutaneo <sup>8</sup> , decolorazione della pelle <sup>8</sup> , ematoma <sup>8</sup>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Ematomi spinali o epidurali [in associazione con l'uso profilattico dell'eparina nel corso di anestesia spinale o peridurale o di puntura lombare. Gli ematomi hanno



				causato diversi gradi di alterazione neurologica compresa paralisi prolungata o permanente (vedere paragrafo 4.4)].
--	--	--	--	---

<sup>1</sup> Può verificarsi trombocitopenia lieve. Trombocitopenia grave condizionata da una risposta immunologica può di rado verificarsi, accompagnata da tendenza paradossa per trombosi (trombocitopenia di tipo II indotta da eparina).

<sup>2</sup> Ipersensibilità e reazioni anafilattiche a reviparina sono rare.

<sup>3</sup> Reazioni allergiche possono verificarsi con sintomi quali nausea, dolori agli arti, orticaria, vomito, prurito, dispnea e ipotensione.

<sup>4</sup> Effetti collaterali dose-dipendenti comprendono una maggiore incidenza di sanguinamento, in particolare da pelle, mucose, ferite, dal tratto gastrointestinale ed urogenitale. Leggero sanguinamento nel sito d'iniezione può verificarsi con dosi terapeutiche.

<sup>5</sup> Questo termine comprende anomalie nei test di funzionalità epatica, quali aspartato aminotransferasi (AST) aumentato, alanina aminotransferasi (ALT) aumentato, aumento della gamma-glutamyl transferasi (gamma-GT).

<sup>6</sup> Necrosi cutanea al sito di iniezione.

<sup>7</sup> Dopo l'uso a lungo termine di eparina (mesi), si può sviluppare osteoporosi, in particolare in pazienti predisposti. Questa reazione avversa al medicinale non può essere esclusa per reviparina. Studi clinici con altre eparine a basso peso molecolare e anche con reviparina hanno dimostrato che il rischio di osteoporosi probabilmente è inferiore rispetto a eparina.

<sup>8</sup> Reazioni tissutali locali (indurimento, arrossamento, decolorazione e piccoli ematomi) sono stati osservati al sito di iniezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale per somministrazione di dosi di eparina a basso peso molecolare produce ipocoagulabilità e dunque aumenta il rischio di emorragia.

A dosi terapeutiche si possono osservare sanguinamenti minori o ematomi in sede d'iniezione, tali da non richiedere interruzioni di trattamento.

L'iniezione endovenosa lenta di protamina (solfato o cloridrato) come antidoto neutralizza completamente e immediatamente l'attività anticoagulante di Clivarina (attività anti-IIa) mentre l'attività anti-Xa viene neutralizzata solo in parte.

La dose di protamina deve essere regolata sulla base della dose di reviparina.

### Trattamento

Circa 17,5 mg di protamina sono necessari per neutralizzare una dose di reviparina (1432 UI). L'emivita di eparina a basso peso molecolare deve essere presa in considerazione. 1 mg di protamina neutralizza 81,8 UI anti-Xa di reviparina. La dose in bolo di protamina non deve superare i 50 mg (consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di protamina).

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanze antitrombotiche

Codice ATC: B01AB08

Clivarina soluzione iniettabile contiene eparina sodica frazionata derivata da mucosa intestinale porcina in soluzione acquosa.

Eparina a basso peso molecolare possiede una varietà di effetti biologici, clinicamente mostra significativi effetti sul processo di coagulazione. L'eparina è una sostanza anticoagulante diretta ed interviene in diverse fasi della coagulazione sanguigna.

In virtù della sua potente attività anti-Xa e comparativamente della debole attività anti-IIa, l'eparina a basso peso molecolare agisce principalmente sulle prime fasi della coagulazione. Con reviparina sodica il quoziente di attività anti-Xa/anti-IIa è in vitro 3/5 (al confronto con eparina non frazionata il cui quoziente è 1).

Il risultato è una marcata e prolungata attività antitrombotica. Negli studi clinici Clivarina era associata a basso rischio di sanguinamenti.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo iniezione sottocutanea di Clivarina i picchi di assorbimento sono raggiunti entro 3 ore, stabilizzandosi e iniziando a declinare a 4-6 ore dalla somministrazione. L'emivita di eliminazione di Clivarina sottocutanea è circa 3 ore; non vi è una correlazione tra la dose, la clearance totale (18 ml/min.) ed il volume di distribuzione

(circa 5 litri). Il composto è escreto per la maggior parte con le urine. I parametri farmacocinetici riferiti all'attività anti-Xa e anti-IIa sono virtualmente identici.

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità di Clivarina è circa il 95%, mentre per l'eparina non frazionata ammonta solo a circa il 15-30%. Studi in volontari sani non hanno mostrato una variazione interindividuale della biodisponibilità.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta della reviparina somministrata per via parenterale è bassa. La minima dose tossica per somministrazione endovenosa era di 316 mg/kg nel ratto e di 825 mg/kg nel topo. Per

somministrazione sottocutanea ed intraperitoneale tale dose era inferiore a 1000 mg/kg e pari alla minima dose testata.

La DL<sub>50</sub> era > 1500 mg/kg di peso corporeo.

La tossicità sistemica della reviparina dopo somministrazioni ripetute (emorragie ed effetti secondari) è essenzialmente legata alle sue proprietà farmacologiche e deriva dalle sue pronunciate proprietà anticoagulanti. Le dosi sperimentali non tossiche per effetti sistemici sono comprese fra 4 e 16 mg/kg/die nel ratto e fra 40 e 90 mg/kg nel cane per somministrazione sottocutanea per 4 settimane o compresa fra 5 e 25 mg/kg nel ratto e fra 20 e 40 mg/kg nel cane per somministrazione endovenosa per 26 settimane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

• *Siringhe preriempite*

Acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro, sodio idrossido

• *Flacone 42.000 U.I./6 ml*

Acqua per preparazioni iniettabili, alcol benzilico, sodio idrossido.

### **6.2 Incompatibilità**

L'eparina tende a formare sali ed a precipitare con tutte le basi organiche, specialmente in presenza di ammonio quaternario.

Le eparine sono in grado di legarsi a farmaci ad attività alcalina, per esempio chinino, ed attenuarne l'efficacia.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

*Flacone 42.000 U.I./6 ml*: dopo apertura, conservare il flacone in frigorifero ed utilizzare il prodotto entro 7 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

*Flacone 42.000 U.I./6 ml* : dopo apertura, conservare il flacone in frigorifero.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

– Astuccio contenente 10 siringhe preriempite in vetro da 1.750 U.I. aXa di reviparina sodica/0,25 ml

- Astuccio contenente 10 siringhe preriempite in vetro da 4.200 U.I. aXa di reviparina sodica/0,6 ml
- Astuccio contenente 10 siringhe preriempite in vetro da 6.300 U.I. aXa di reviparina sodica/0,9ml
- Astuccio contenente un flacone in vetro con tappo in gomma e ghiera in alluminio da 42.000 U.I. aXa di reviparina sodica/6 ml

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### *• Siringhe preriempite*

La siringa è pronta per l'uso una volta rimossa dal suo alveolo e deve essere usata per una sola iniezione.

### *• Flacone 42.000 U.I./6 ml*

Nessuna.

## **7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BGP PRODUCTS S.R.L. – Viale Giorgio Ribotta, 11 – 00144 Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLIVARINA 1.750 U.I./0,25 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 10 siringhe preriempite - A.I.C. n. 028694038

CLIVARINA 4.200 U.I./0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 10 siringhe preriempite - A.I.C. n. 028694053

CLIVARINA 6.300 U.I./0,9 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo - 10 siringhe preriempite - A.I.C. n. 028694103

CLIVARINA 42.000 U.I./6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo – Flacone 6 ml – A.I.C. n. 028694065

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

- 10 siringhe preriempite 1.750 U.I. aXa: 15.11.1994/15.11.2004
- 10 siringhe preriempite 4.200 U.I. aXa: 24.02.1998/15.11.2004
- 10 siringhe preriempite 6.300 U.I. aXa: 31.01.2002/15.11.2004
- Flacone 42.000 U.I. aXa/6 ml: 04.01.2000/15.11.2004

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**