



POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Clivarin 5726 i.e. anti-Xa / ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

natrijev reviparinat

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje natrijev reviparinat z aktivnostjo 5726 i.e. anti-Xa.
6 ml raztopine za injiciranje (1 viala) vsebuje natrijev reviparinat z aktivnostjo 34356 i.e. anti-Xa.

6 ml raztopine za injiciranje (1 viala) vsebuje 0,360 mmol (8,28 mg) natrija in 60 mg benzil alkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v večodmerni viali
Bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje tromboze in trombembolije pri zmerno in zelo ogroženih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za subkutano uporabo.

Injekcijo je treba dati v dvignjeno kožno gubo na trebušni steni (med popkom in črevničnim grebenom) ali na sprednji strani stegna. Iglo je treba zabosti in izvleči pravokotno in na isti način potegniti naravnost ven. Oblikovana je tako, da pred injiciranjem ni potrebna aspiracija.

Za primarno profilakso tromboze in embolije za kirurške in imobilizirane travmatološke bolnike z zmernim tveganjem za trombembolične zaplete je običajni dnevni odmerek 0,25 ml zdravila Clivarin 5726 i.e. anti-Xa (kar ustreza 1432 i.e. anti-Xa) subkutano enkrat na dan. Prvo injekcijo je treba dati 2 uri pred operacijo ali takoj po imobilizaciji bolnika. Trajanje zdravljenja je odvisno od narave osnovne bolezni in trajanja bolnikove ogroženosti (imobilizacije), zato ga mora določiti lečeči zdravnik upoštevaje bolnikove individualne potrebe. Praviloma zdravljenje traja, dokler ni bolnik popolnoma pokreten.



Pri splošnih operacijah je pravilo 7-14 dni. Travmatološki bolniki s povečanim tveganjem za trombozo morajo profilakso dobivati, dokler so imobilizirani (izkušnje obstajajo s 40- do 45-dnevno profilakso do odstranitve krožnega mavca na spodnjem delu nog). V kliničnih študijah, ki so zajele približno 2600 bolnikov, je 877 bolnikov (33,5%) dobivalo profilakso štiri tedne ali več.

Kirurški bolniki s povečanim tveganjem za tromboembolične zaplete (npr. ortopedske operacije za popolno zamenjavo kolka ali kolena)

Za primarno profilakso tromboze in embolije pri bolnikih, ki jih zelo ogroža tromboembolija (tj. pri ortopedskih operacijah za popolno zamenjavo kolka ali kolena), je običajni dnevni odmerek 0,6 ml zdravila Clivarin 5726 i.e. anti-Xa (kar ustreza 3436 i.e. anti-Xa) subkutano enkrat na dan. Prvo injekcijo je treba dati 12 ur pred operacijo, profilakso pa nadaljevati, dokler ni bolnik povsem pokreten, vendar najmanj 14 dni. Dokazano je, da podaljšanje profilakse do enega meseca dodatno zmanjša incidenco venske tromboembolije.

Otroci

Natrijev reviparinat ni indiciran za uporabo pri otrocih.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je treba zdravilo Clivarin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 0,5 ml/s (30 ml/min)) je uporaba natrijevega reviparinata kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Uporaba natrijevega reviparinata pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino natrijev reviparinat ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1).
- Preobčutljivost za kakšen drug nizkomolekularni heparin in/ali heparin, npr. anamneza znane imunološko posredovane s heparinom izzvane trombocitopenije (tip II) oz. anamneza suma na takšno trombocitopenijo.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina manj kot 0,5 ml/s (30 ml/min)) (glejte poglavje 4.2).
- Krvavitev: Tako kot drugi antikoagulanti se tudi reviparin ne sme uporabljati pri stanjih, ki jih spremlja večje tveganje za krvavitev; npr. pri aktivni krvavitvi, hemoragični diatezi, pomanjkanju koagulacijskih faktorjev, hudi trombocitopeniji, nenadzorovani arterijski hipertenziji, bakterijskem endokarditisu, endokarditisu lenta, aktivni ulceraciji ali krvavitvi želodca, hemoragični možganski kapi, spinalnih, ušesnih ali oftalmoloških operacijah, intraokularnih krvavitvah ali njihovih poškodbah, hudih okvarah jetrne funkcije in hudih okvarah funkcije trebušne slinavke.



- Terapevtski odmerki injekcije natrijevega reviparinata se ne smejo uporabljati med lumbalno punkcijo in pri bolnikih, podvrženih spinalni ali epiduralni anesteziji (glejte poglavje 4.6).
- Uporaba pri novorojenčkih, zlasti pri nedonošenčkih (raztopina vsebuje benzilni alcohol, ki je povezan s tveganjem za "sindrom sopenja dojenčkov")(glejte poglavje 4.4).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Krvavitev: Tako kot druge antikoagulate je potrebno tudi natrijev reviparinat uporabljati izredno previdno pri bolnikih, sočasno zdravljenih z drugimi antikoagulanti ali inhibitorji trombocitov.

Natrijev reviparinat morate previdno uporabljati pri bolnikih z možgansko kapjo, možgansko anevrizmo ali možgansko neoplazmo.

Pri bolnikih, podvrženih epiduralni ali spinalni anesteziji ali med lumbalno punkcijo, je lahko preventivna uporaba heparina zelo redko povezana z epiduralnimi ali spinalnimi hematomi, kar ima za posledico podaljšano ali stalno paralizo (glejte poglavje 4.8). Tveganje se poveča ob uporabi epiduralnih ali spinalnih katetrov za anestezijo, ob sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), inhibitorji trombocitov ali antikoagulanti (glejte poglavje 4.5) ter ob travmatskem ali ponavljajočem punktiranju.

Potrebno je aplicirati profilaktične odmerke natrijevega reviparinata v ustreznem 12-urnem (najmanj pa 6- do 8-urnem) zamiku pred in po vstavitvi ali odstranitvi katetra.

Ko se odloča o intervalu med zadnjo aplikacijo heparina v profilaktičnem odmerku in namestitvijo ali odstranitvijo epiduralnega ali spinalnega katetra, je potrebno upoštevati lastnosti zdravila in profil bolnika. Naslednjega odmerka reviparina se ne sme aplicirati vsaj štiri ure po odstranitvi katetra. Z naslednjim odmerkom je potrebno počakati, dokler kirurški postopek ni končan.

Če se zdravnik odloči za uporabo antikoagulantnega zdravljenja v sklopu epiduralne ali spinalne anestezije, je potrebna največja skrbnost in pogosto spremljanje bolnika, da bi se zaznali kakršnikoli znaki in simptomi nevroloških motenj, kot so bolečina v hrbtu, senzorne ali motorične motnje (paraliza ali šibkost spodnjih okončin) in motnje v delovanju črevesja ali mehurja. Medicinske sestre naj bodo izučene, da zaznajo take znake in simptome. Bolniki naj bodo poučeni, da obvestijo medicinsko sestro ali zdravnika takoj, ko začutijo kateregakoli od zgornjih simptomov.

Če se posumi na simptome epiduralnih ali spinalnih hematov, je nujno začeti z diagnostiko in z zdravljenjem, ki vključuje dekompresijo hrbtenjače.

Kot drugi nizkomolekularni heparini lahko tudi reviparin zavre izločanje aldosterona iz nadledvične žleze, kar vodi v hiperkaliemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo, s kronično odpovedjo ledvic, s prej obstoječo metabolično acidozo, s povišanimi vrednostmi kalija v plazmi ali če jemljejo zdravila, ki varčujejo s kalijem. Zdi se, da se



tveganje za hiperkalemijo povečuje s trajanjem terapije, toda pogosto je reverzibilna. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je potrebno pred začetkom terapije z reviparinom izmeriti serumske elektrolite in jih nato redno spremljati, še posebno, če je zdravljenje podaljšano nad 7 dni.

Občasno so opazili blago prehodno trombocitopenijo (tip I) na začetku zdravljenja s heparinom, s številom trombocitov med $100.000/\text{mm}^3$ in $150.000/\text{mm}^3$ zaradi začasne aktivacije trombocitov (glejte poglavje 4.8). Praviloma ni zapletov, zato se zdravljenje lahko nadaljuje.

V redkih primerih so pri uporabi nizkomolekularnih heparinov opazili s protitelesi spodbujeno hudo trombocitopenijo (tip II) s številom trombocitov odločno pod $100.000/\text{mm}^3$ (glejte poglavje 4.8). To se običajno pojavi 5 do 21 dni po začetku zdravljenja; pri bolnikih, ki imajo v anamnezi s heparinom spodbujeno trombocitopenijo, se to lahko pojavi že bolj zgodaj.

Štetje trombocitov se v praksi priporoča pred administracijo reviparina, prvi dan zdravljenja in nato redno na 3 do 4 dni ter na koncu zdravljenja z reviparinom. Če se opazi pomembno znižanje števila trombocitov (30 – 50%), ki je povezano s pozitivnimi ali neznanimi rezultati in-vitro testov na protitelesa za trombocite v prisotnosti reviparina ali drugega nizkomolekularnega heparina in/ali heparina, je potrebno takoj prenehati z zdravljenjem in začeti z alternativno terapijo.

Zdravila Clivarin ni mogoče izmenjavati (enota za enoto) z nefrakcioniranim heparinom ali drugimi nizkomolekularnimi heparini, ker se razlikujejo po postopku izdelave, razporeditvi molekulske mase, aktivnosti anti-Xa in anti-IIa, enotah in odmerjanju. Zato sta potrebni posebna pozornost in upoštevanje navodil za specifično uporabo vsakega izdelka.

Natrijev reviparinat je dovoljeno uporabljati le pod strogim zdravniškim nadzorom.

Splošno: zdravilo Clivarin se ne sme mešati z drugimi injekcijami ali infuzijami.

Injekcija natrijevega reviparinata se ne sme aplicirati intramuskularno. Zaradi nevarnosti nastanka hematov se je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Clivarin izogibati intramuskularnim injekcijam drugih zdravil.

Notranji pokrovček injekcijske igle vsebuje naravno gumo (lateks). To lahko povzroči resne alergijske reakcije pri bolnikih, občutljivih za lateks.

Laboratorijske preiskave

Med zdravljenjem z zdravilom Clivarin je priporočljivo redno določanje števila trombocitov.

Previdnost je potrebna pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki višajo raven kalija v serumu, z peroralnimi antikoagulantmi in acetilsalicilno kislino.



Posebne populacije

O varnosti in učinkovitosti zdravila Clivarin pri otrocih so na razpolago le omejeni podatki.

Pogosto imajo starejši bolniki okvarjeno delovanje ledvic, kar lahko zmanjša eliminacijo natrijevega reviparinata. Pri teh bolnikih je potrebno natrijev reviparinat uporabljati previdno.

Kadar je natrijev reviparinat uporabljen v terapevtskih odmerkih pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 0,5 ml/s do 8,3 ml/s (30 do 50 ml/min)), pride v poštev kontroliranje ravni anti-Xa (želena raven približno 0,5–1 enot/ml 3 do 4 ure po odmerku).

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo ali retinopatijo je natrijev reviparinat potrebno uporabljati previdno.

Zdravilo Clivarin 5726 i.e. anti-Xa / ml raztopina za injiciranje vsebuje 60,0 mg benzilalkohola na 6,0 ml raztopine za injiciranje (1 viala). Ne smemo ga dajati nedonošenčkom ali novorojenčkom. Lahko povzroči toksične in anafilaktoidne reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previdnost je potrebna, kadar se reviparin uporablja sočasno s peroralnimi antikoagulanti, cefalosporinskimi antibiotiki ali z zdravili, ki povečujejo koncentracijo kalija v serumu.

Zaradi stopnjevane nevarnosti krvavitev je potrebna previdnost med sočasno uporabo reviparina z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, salicilati, zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov, in ekspanderji plazme (dekstran).

Učinek heparina je lahko zmanjšan zaradi nitroglicerinskih infuzij.

Študije farmakokinetičnih interakcij niso bile izvedene.

4.6 Nosečnost in dojenje

Kontrolirane klinične študije uporabe nizkomolekularnega heparina med nosečnostjo niso bile izvedene. V študijah med drugim in tretjim trimesečjem niso identificirali prehoda nizkomolekularnega heparina skozi placento. V *ex vivo* poskusih na neznanem številu perfundiranih človeških placent niso zaznali prehoda natrijevega reviparinata skozi placento, kljub temu, da so bili odmerki veliko večji od terapevtskih.

V kliničnih študijah pri več kot 50 nosečnicah s ponavljajočim splavom se je natrijev reviparinat v profilaksi izkazal kot varno zdravilo. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.



Dojenje

Podatkov o prehajanju natrijevega reviparinata v materino mleko ni. Peroralna absorpcija natrijevega reviparinata ni verjetna. Kljub temu uporaba natrijevega reviparinata med obdobjem dojenja ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja

Naslednja tabela prikazuje neželene učinke, zabeležene pri več kot 1% od 1273 bolnikov, ki so dobivali injekcije natrijevega reviparinata v dveh študijah III. faze (COLUMBUS in/ali CORTES). Pojavi, za katere so ocenili, da so vsaj morda povezani z natrijevim reviparinom, so razvrščeni po organskih sistemih in oznakah pogostnosti, opredeljenih po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželene reakcije
Bolezni živčevja	pogosto	glavobol
Žilne bolezni	pogosto	krvavitev (podkožna), tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosto	epistaksa
Bolezni prebavil	pogosto	konstipacija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosto	bolečine v udih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosto	zvišana telesna temperatura, krvavitev na mestu injiciranja
Preiskave	pogosto	nenormalnen test delovanja jeter

Neželeni učinki med nadzorom v obdobju trženja ali drugimi kliničnimi študijami

Pogostnosti ni mogoče oceniti, ker so ti dogodki evidentirani na podlagi spontanij prijav iz neznanu velike populacije.



Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pojavi se lahko blaga trombocitopenija.

Redko se lahko pojavi huda trombocitopenija pogojena z imunološkim odgovorom, ki jo lahko spremlja paradoksalna nagnjenost k trombozi (s heparinom spodbujena trombocitopenija tipa II). Na mestu subkutanega injiciranja se lahko pojavi nekroza kože.

Bolezni imunskega sistema

Pojavi se lahko preobčutljivost s simptomi, kot so npr. navzea, urtikarija, bruhanje, srbenje, dispneja, bronhospazem in hipotenzija. Preobčutljivost na natrijev reviparinat in anafilaktične reakcije so redke. Posebej natančno je treba opazovati bolnike, ki so se že kdaj zdravili z zdravilom Clivarin in/ali heparinom.

Bolezni endokrinega sistema

Lahko se pojavi hipoaldosteronizem s hiperkaliemijo in metabolično acidozo, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

Med odmerka odvisnimi neželenimi učinki, na katere je treba biti pozoren, je povečana incidenca krvavitev, zlasti iz kože, sluznic, ran, gastrointestinalnega in urogenitalnega trakta. Na mestu injiciranja se lahko ob normalnih odmerkih pojavijo rahle krvavitve.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Po dokaj dolgotrajni uporabi (meseci) standardnega heparina se lahko pojavi osteoporozna, posebno pri predisponiranih bolnikih. Tega neželenega učinka pri natrijevem reviparinatu ni mogoče izključiti. Toda klinične raziskave z drugimi nizkomolekularnimi heparini in tudi z reviparinom so pokazale, da je tveganje za osteoporozo verjetno manjše kot pri standardnem heparinu.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Na mestu injiciranja se lahko pojavijo lokalne tkivne reakcije (zatrdlina, rdečica, obarvanje in majhni hematomi).

Preiskave

Opažali so zvišanje serumskih aminotransferaz (ALT, AST in γ -GT) ter zvišanje LDL in lipaze.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje nizkomolekularnega heparina povzroči hipokoagulabilnost in tako poveča nevarnost krvavitev.



Rahle krvavitve ali hematomi na injekcijskem mestu se lahko pojavijo tudi pri normalnih odmerkih, vendar zaradi njih zdravljenja praviloma ne bi smeli prekiniti.

Počasno intravensko injiciranje antidota protamina takoj in popolnoma nevtralizira aktivnost anti-IIa in deloma tudi aktivnost anti-Xa natrijevega reviparinata. Odmerek protamina je treba prilagoditi odmerku natrijevega reviparinata.

Zdravljenje

Za nevtralizacijo posamičnega odmerka natrijevega reviparinata (1432 i.e. anti-Xa/0,25 ml) je potrebnega okoli 17,5 mg protamina. Pri uporabi terapije je treba upoštevati razpolovni čas natrijevega reviparinata. 1 mg protamina nevtralizira 81,8 i.e. anti-Xa natrijevega reviparinata. Bolusni odmerek protamina ne sme preseči 50 mg (glejte izdelovalčevo navodilo za protamin).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, heparinska skupina, oznaka ATC: B01AB08

Raztopino za injiciranje Clivarin sestavlja iz črevesne sluznice svinj ekstrahirani, fragmentirani natrijev heparinat v vodni raztopini. Od številnih bioloških učinkov, ki jih ima nizkomolekularni heparin, je klinično najpomembnejše njegovo delovanje na koagulacijo krvi.

Kot neposredno delujoči antikoagulant je vpleten v različne faze koagulacije krvi. Pri nizkomolekularnih heparinih sta antitrombotični in antikoagulantni učinek heparina med seboj ločena. Zaradi izrazitega inhibicijskega delovanja na faktor Xa ob razmeroma majhni aktivnosti anti-IIa je nizkomolekularni heparin najbolj aktiven v preliminarnih stopnjah koagulacije. Razmerje med aktivnostjo anti-Xa in anti-IIa je pri natrijevem reviparinatu *in vitro* 3,6–6,1 (pri nefrakcioniranem heparinu je to razmerje 1), zato ima izrazitejši in dolgotrajnejši antitrombotični učinek ter manjši antikoagulantni učinek kot standardni heparin. Klinične raziskave so pokazale, da je med uporabo natrijevega reviparinata verjetnost krvavitev manjša kot med uporabo standardnega heparina.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev: Po podkožnem injiciranju natrijevega reviparinata doseže njegova koncentracija v plazmi vrh po treh urah, ima nato plato in začne upadati od 4 do 6 ur po aplikaciji.

Izločanje: Eliminacijski razpolovni čas subkutanega natrijevega reviparinata je približno 3 ure in ni odvisen od odmerka, tako kot celotni očistek (0,3 ml/s (18 ml/min)) in volumen distribucije (okoli 5 l). Izloči se predvsem v urinu.

Biološka uporabnost: Farmakokinetični parametri so glede aktivnosti anti-Xa skoraj enaki kot glede aktivnosti anti-IIa.



Po subkutani uporabi je biološka uporabnost natrijevega reviparinata približno 95%, pri nefrakcioniranem heparinu pa samo okoli 15–30%. Raziskave pri zdravih osebah niso pokazale velike interindividualne variabilnosti biološke uporabnosti.

Okvara ledvic

Študije za oceno primerne odmerka natrijevega reviparinata pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Ker pa je mehanizem očistka pretežno ledvičen, je eliminacija lahko upočasnjena, odvisno od izrazitosti disfunkcije ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost (AUC) in daljši razpolovni čas kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksični učinki, zlasti krvavitve, se pojavijo pri odmerkih, ki močno presegajo specificirane, in jih je mogoče pripisati čezmernim farmakodinamičnim učinkom prevelikega odmerka.

Akutna toksičnost

Raziskave akutne toksičnosti pri različnih živalskih vrstah niso pokazale posebne občutljivosti (če je bilo zdravilo aplicirano, kot je specificirano) (glejte poglavje 4.9). Po intramuskularni uporabi so se kot toksični učinek pojavili nekrotizirajoči hematomi.

Kronična toksičnost

V subkroničnih in kroničnih raziskavah so se po intravenski in podkožni uporabi pri številnih živalskih vrstah pojavile od odmerka odvisne notranje krvavitve in hematomi. Osteoporotični učinki so se pojavili v 6-mesečni raziskavi pri psih in 52-tedenski raziskavi pri podganah. Uporaba velikih odmerkov (25 mg/kg telesne teže) pri podganah stopnjuje nastanek katarakte. Poskusi pri živalih so pokazali, da heparin upočasni celjenje kostnih zlomov in rekalifikacijo kosti.

Mutagenost in tumorogenost

Raziskave genotoksičnosti *in vivo* in *in vitro* niso pokazale znakov mutagenosti. Raziskav tumorogenosti ni bilo.

Reprodukcijska toksičnost

Kontroliranih kliničnih raziskav o uporabi nizkomolekularnega heparina med nosečnostjo ni. Raziskave v drugem in tretjem trimesečju niso pokazale, da bi nizkomolekularni heparin prehajal placentno pregrado.

Ex vivo obstajajo prepričljivi dokazi, da natrijev reviparinat skozi človeško placento ne prehaja niti v supratherapevtskih odmerkih.

V klinični raziskavi pri več kot 50 nosečnicah s ponavljajočimi se spontanimi splavi (nepojasnjeno, ponavljajočo se izgubo ploda) je bilo ugotovljeno, da je natrijev reviparinat v profilaktičnih odmerkih, uporabljenih vso nosečnost, varen. V tej raziskavi



niso opažali prirojenih anomalij ali trombocitopenije. Prav tako niso ugotovili sprememb kostne gostote.

Živalske raziskave z uporabo subkutanih odmerkov do 20 mg/kg telesne teže na dan pri podganah in zajcih niso pokazale znakov embrio- ali fetotoksičnosti. Dokazov o teratogenosti niso opazili pri nobenem testiranem odmerku. Dokazov o okvari plodnosti ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol,
natrijev hidroksid (E524),
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi nevarnosti fizikalno-kemičnih inkompatibilnosti se zdravila Clivarin ne sme injicirati v isti brizgi ali infundirati skupaj z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 28 dni pri temperaturi 25°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Jih ni.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 5 večodmernimi steklenimi vialami s po 6,00 ml raztopine za injiciranje.

Večodmerna viala iz stekla tipa I.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Abbott Laboratories d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana



8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-551/13

9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET

21.05.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.09.2012