

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revasc 15 mg/0,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Desirudin.

Eine Durchstechflasche enthält nach Rekonstitution 15 mg** Desirudin pro 0,5 ml.

Desirudin besteht aus einem einkettigen Polypeptid aus 65 Aminosäureresten mit 3 Disulfidbrücken.

* hergestellt mittels rekombinanter DNS Technologie aus Hefezellen.

** Entspricht ca. 270.000 Antithrombin Einheiten (ATU) oder 18.000 ATU pro mg Desirudin nach dem WHO Second International Standard für alpha-Thrombin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen bei Patienten, die sich einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Revasc sollte unter der Leitung eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahren ist. Die Anleitung für die Zubereitung von Revasc ist in Abschnitt 6.6 zu finden.

Erwachsene und ältere Patienten

Als Dosis werden 2-mal täglich 15 mg empfohlen. Die erste Injektion ist 5 – 15 Minuten vor der Operation, im Fall einer Regionalanästhesie jedoch erst nach deren Einleitung zu geben. Nach der Operation wird die Behandlung mit Desirudin 2-mal täglich über 9 Tage bis maximal 12 Tage fortgesetzt; wenn der Patient vorher wieder voll mobilisiert ist, endet die Behandlung entsprechend früher. Zurzeit liegen keine klinischen Erfahrungen vor, die eine Anwendung von Desirudin über 12 Tage hinaus begründen.

Die Verabreichung erfolgt subkutan, vorzugsweise in die Bauchfalte. Die Injektionen sollten abwechselnd an mindestens vier verschiedenen Stellen vorgenommen werden.

Kinder

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Desirudin ist bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, entsprechend einem Serumkreatininspiegel > 2,5 mg/dl oder 221 µmol/l; siehe Abschnitt 4.3)

kontraindiziert. Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance zwischen 31 und 90 ml/min; siehe Abschnitt 4.4) ist die aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (aPTT) zu überwachen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Desirudin ist bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) wird eine Überwachung der aPTT empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Desirudin ist kontraindiziert bei Patienten

- mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile
- mit aktiver Blutung und/oder irreversiblen Koagulationsstörungen
- mit schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen
- in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- bei schwerer unkontrollierter Hypertonie und subakuter bakterieller Endokarditis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Anaphylaxis: Revasc kann allergische Reaktionen verursachen, einschließlich Anaphylaxis und Schock (siehe Abschnitt 4.8). Tödliche anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten berichtet, die in einer zweiten oder späteren Folgetherapie eine Hirudin-Behandlung erhielten. Obwohl unter Desirudin keine tödlich verlaufenen Reaktionen gemeldet worden sind, müssen vor einer Reexposition mit Revasc alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Da diese Reaktionen immunologisch vermittelt sind, können Patienten, die schon einmal Hirudin oder ein Hirudin-Analogon erhalten haben, besonders gefährdet sein. Der Behandlungsbeginn mit Revasc sollte nur in einer Umgebung durchgeführt werden, in der vollständige medizinische Hilfe verfügbar ist und eine Behandlung anaphylaktischer Reaktionen möglich ist. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass sie Revasc erhalten haben.

Desirudin sollte wegen der Gefahr der Entstehung eines lokalen Hämatoms nicht intramuskulär verabreicht werden.

Desirudin sollte bei Zuständen mit erhöhtem Blutungsrisiko mit Vorsicht gegeben werden, z. B. bei weniger als einen Monat zurückliegenden größeren Operationen, Biopsien oder Punktionen eines nicht komprimierbaren Gefäßes; bei Vorliegen eines hämorrhagischen Insults, einer intrakraniellen oder intraokularen Blutung einschließlich diabetischer (hämorrhagischer) Retinopathie in der Anamnese; bei einem zerebralen ischämischen Ereignis (z. B. Insult, TIA) innerhalb der letzten 6 Monate, bei bekannter Blutgerinnungsstörung (angeboren oder erworben, z. B. Hämophilie, Lebererkrankung) oder einer gastrointestinalen oder pulmonalen Blutung innerhalb der letzten 3 Monate.

Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Desirudin bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko, leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen und/oder leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen verabreicht wird, ist die aPTT zu überwachen. Der Maximalwert darf das Doppelte des Ausgangswertes nicht überschreiten. Falls erforderlich, ist die Desirudinbehandlung zu unterbrechen, bis die aPTT auf weniger als das Doppelte des Ausgangswertes absinkt. Dann kann die Desirudinbehandlung in verminderter Dosierung wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten unter Behandlung mit Antikoagulanzen und/oder Plättchenaggregationshemmern und/oder nichtsteroidalen Antirheumatika ist Desirudin mit Vorsicht anzuwenden. Der Patient ist auf

Blutungszeichen hin zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5). Der gleichzeitige Gebrauch von Desirudin und Thrombolytika sowie Ticlopidin wurde bei diesen Patienten nicht untersucht.

Die blutgerinnungshemmende Wirkung von Desirudin ist schwer antagonisierbar. Die aPTT kann jedoch durch intravenöse Verabreichung von DDAVP (Desmopressin) verkürzt werden.

Labortests: Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und/oder Leber- oder Nierenfunktionsstörungen zu überwachen. Die maximale aPTT darf das Doppelte des Ausgangswertes nicht überschreiten. Falls erforderlich, ist die Desirudinbehandlung zu unterbrechen, bis die aPTT auf weniger als das Doppelte des Ausgangswertes absinkt. Dann kann die Desirudinbehandlung in verminderter Dosierung wieder aufgenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alle Arzneimittel, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können, sollten vor Beginn der Desirudinbehandlung abgesetzt werden. Falls eine gleichzeitige Verabreichung nicht zu vermeiden ist, muss eine enge klinische Überwachung und Kontrolle von Laborparametern erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Prophylaxe ist eine Begleitbehandlung mit Heparin-haltigen Arzneimitteln (unfraktioniertes bzw. niedermolekulares Heparin) und Dextranen nicht zu empfehlen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Wirkungen von Desirudin und unfraktioniertem Heparin hinsichtlich der aPTT-Verlängerung addieren (siehe Abschnitt 4.4).

Wie andere Antikoagulanzen ist Desirudin bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Plättchenfunktion beeinflussen, mit Vorsicht anzuwenden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika, Ticlopidin und Clopidogrel, Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) und Iloprost.

Wenn ein Patient von einer Behandlung mit oralen Antikoagulanzen auf Desirudin oder von Desirudin auf orale Antikoagulanzen umgestellt wird, ist die blutgerinnungshemmende Aktivität mit entsprechenden Methoden eng zu überwachen. Diese Aktivität ist bei der Erhebung des Gesamtgerinnungsstatus des Patienten während der Umstellung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Desirudin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Revasc ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Desirudin in die Muttermilch übergeht. Stillenden Müttern ist daher anzuraten, abzustillen oder andere Arzneimittel zu verwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Revasc hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der in den kontrollierten klinischen Prüfungen mit Desirudin 2-mal tägl. 15 mg und einer Standarddosis unfraktionierten Heparins aufgetretenen unerwünschten Ereignisse sind auf die Hüftoperation selbst und die Wirkungsweise der beiden untersuchten Substanzen zurückzuführen. Wie bei anderen Antikoagulanzen treten am häufigsten Blutungen auf.

Die folgenden Arzneimittel-bedingten unerwünschten Reaktionen sind nach Organsystem geordnet und innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad als häufig ($>1/100$ bis $<1/10$), gelegentlich ($>1/1.000$ bis $<1/100$) und selten ($>1/10.000$ bis $<1/1.000$) angegeben:

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg der Serumtransaminasen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Bluterbrechen, Erbrechen, Obstipation.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie, Harnretention .

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Urtikaria.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypokaliämie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Harnwegsinfektion, Zystitis

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Wundsekretion

Gelegentlich: Wundheilungsstörungen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, tiefe Thrombophlebitis

Gelegentlich: Nasenbluten, Hypertonie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Verhärtungen an der Injektionsstelle, Hämatome, Beinödeme

Gelegentlich: Beinschmerzen, Schmerzen, Bauch- und Brustschmerzen

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen wurden in klinischen Prüfungen mit einem etwa gleichen Anteil (1,6%) bei Patienten unter Desirudin (n=2.367) und Patienten unter unfraktioniertem Heparin (n=1.134), unabhängig vom Kausalzusammenhang, beobachtet.

Selten: Anti-Hirudin-Antikörper wurden in klinischen Studien bei Reexposition gegenüber Desirudin nachgewiesen.

Unerwünschte Reaktionen, die unabhängig vom Kausalzusammenhang in klinischen Prüfungen berichtet wurden, waren Blutungen, Oligurie, hohes Fieber und Gelenkluxation.

Während der Überwachung nach Markteinführung wurde selten über schwer wiegende Blutungen (einzelne davon tödlich) sowie selten über nicht-tödliche anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, die zum Schock führten, berichtet.

4.9 Überdosierung

Zu Desirudin gibt es kein Antidot. Eine Überdosierung mit Desirudin könnte zu Blutungskomplikationen führen. In solchen Fällen ist Desirudin abzusetzen. Falls erforderlich, können Plasmaexpander und/oder eine Bluttransfusion eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antikoagulanzen, ATC-Code: B01AE01

Wirkmechanismus

Desirudin ist ein hochpotenter, selektiver Hemmer von frei zirkulierendem und in einem Gerinnsel gebundenem Thrombin. Nach subkutaner (s.c.) Injektion von 2-mal tägl. 15 mg Desirudin ist ein um den Faktor 1,4 des Ausgangswerts verlängerter Mittelwert der maximalen aPTT festzustellen. In therapeutischen Serumkonzentrationen hat die Substanz keine Wirkung auf andere Enzyme des Blutgerinnungssystems, wie Faktor IXa, Xa, Kallikrein, Plasmin, tPA oder aktiviertes Protein C. Es hat gleichfalls keinen Einfluss auf andere Serinproteasen, wie die Verdauungsenzyme Trypsin oder Chymotrypsin, oder auf die Komplementaktivierung über klassische oder alternative Wege. In zwei kontrollierten, doppelblinden klinischen Prüfungen wurden bei Patienten unter Desirudin 15 mg s.c. 2-mal tägl. (n=370) im Vergleich zu Patienten, die eine Standarddosis unfractionierten Heparins erhielten (n=396), insgesamt halb so viele thromboembolische Ereignisse beobachtet ($p < 0,0001$). Proximale tiefe Beinvenenthrombosen traten unter Heparin fünfmal so häufig auf ($p < 0,0001$). Bisher liegen klinische Daten ausschließlich zu Hüftoperationen vor.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die blutgerinnungshemmenden Eigenschaften von Desirudin zeigen sich in dessen Fähigkeit, die Gerinnungszeit von menschlichem Plasma oder Rattenplasma zu verlängern, unabhängig davon, ob dies direkt (Thrombinzeit) oder intrinsisch (aPTT) oder extrinsisch (PT) induziert wird. Desirudin zeigt keine profibrinolytische Aktivität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere Resorptionsdauer für subkutan verabreichtes Desirudin beträgt bei Dosen von 0,1, 0,3 und 0,5 mg/kg 4,1 bzw. 4,5 bzw. 5,4 Stunden (Gesamtmittelwert = 4,6 Stunden). Die mittleren AUC-Werte zeigen eine vollständige Resorption an.

Nach Verabreichung subkutaner Einzeldosen von 0,1 bis 0,75 mg/kg stiegen die Plasmakonzentrationen von Desirudin rasch (zwischen 1 und 3 Stunden) auf Maximalwerte (C_{max}) an. Sowohl C_{max} als auch die AUC zeigen ein dosisproportionales Verhalten.

Verteilung

Desirudin verteilt sich im extrazellulären Raum dosisunabhängig mit einem Verteilungsvolumen von 0,25 l/kg im Steady-State.

Stoffwechsel und Elimination

Desirudin wird rasch aus dem Plasma eliminiert; in der ersten Phase werden innerhalb von 2 Stunden nach Injektion ca. 90 % eines i.v. Bolus aus dem Blut entfernt. Es folgt eine langsamere terminale Eliminationsphase mit einer dosisunabhängigen mittleren terminalen Halbwertszeit von 2 – 3 Stunden. Die mittlere Verweildauer beträgt 1,7 – 2 Stunden nach i.v. Injektion und 6 – 7 Stunden nach s.c. Injektion.

Die Gesamtausscheidung unveränderten Desirudins im Urin beläuft sich auf 40 – 50 % der verabreichten Dosis. Metaboliten, die ein oder zwei Aminosäuren weniger am C-terminalen Ende aufweisen, stellen einen geringen Teil der im Urin nachweisbaren Substanzen (< 7 %). *In-vitro*- und *in-vivo*-Daten aus Tiermodellen zeigen, dass Desirudin größtenteils über die Niere ausgeschieden und metabolisiert wird. Über die Leber scheint keine signifikante Elimination von Desirudin oder des Thrombin-Desirudin-Komplexes zu erfolgen.

Sowohl nach subkutaner, als auch nach intravenöser Verabreichung von Desirudin lag die Gesamtclearance für Desirudin im selben Bereich (ca. 1,95 - 2,20 ml/min/kg). Sie erwies sich als dosisunabhängig. Bei älteren Probanden sind die Werte für die Gesamtclearance und die renale Clearance im Vergleich zu jungen Probanden etwas vermindert. Diese Verminderung kann wahrscheinlich als nicht klinisch signifikant betrachtet werden und gibt damit keinen Anlass zur Dosisverminderung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen an Tieren erwies sich Desirudin als teratogen. Veränderungen zeigten sich in Form von *Spina bifida* beim Kaninchen und Omphalozele bei der Ratte. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:	Magnesiumchlorid Natriumhydroxid
Lösungsmittel:	Mannitol (E 421) Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt sofort verbraucht werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender nach Anbruch für die Aufbewahrungsbedingungen und -dauer vor der Verwendung des Produktes verantwortlich, die in der Regel nicht länger als 24 Stunden bei einer Temperatur von 2 bis 8°C beträgt, wenn die Rekonstitution unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche und Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 mg Pulver in einer Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Verschluss (Butylgummi), der auf der Innenseite mit einem Film (Fluorpolymer) versehen ist und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Glasart I).

Packung mit 1, 2 oder 10.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Herstellung der wässrigen Lösung sind die 0,5 ml des mitgelieferten Mannitol-haltigen Lösungsmittels unter aseptischen Bedingungen der Durchstechflasche mit dem Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zuzufügen. Leicht schütteln. Die Substanz geht rasch in Lösung. Es soll eine klare Lösung entstehen.

Die rekonstituierte Lösung sollte so schnell wie möglich verbraucht werden (siehe Abschnitt 6.3 oben).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Die fertige Lösung sollte nicht verwendet werden, wenn sie sichtbare Partikel enthält.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
United Kingdom

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/043/001 2 Durchstechflaschen / 2 Ampullen mit Lösungsmittel
EU/1/97/043/002 10 Durchstechflaschen / 10 Ampullen mit Lösungsmittel
EU/1/97/043/003 1 Durchstechflasche / 1 Ampulle mit Lösungsmittel

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Juli 1997
Datum der letzten Verlängerung: 09. Juli 2007

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG (BI RCV)
Dr. Boehringer Gasse 5 - 11
1121 Vienna
Österreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Canyon Pharmaceuticals GmbH
Unter Gereuth 10
D-79353 Bahlingen a.K.
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, beschrieben und in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL: 2 DURCHSTECHFLASCHEN (15 mg/Durchstechflasche) UND 2 AMPULLEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revasc 15 mg/0,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Desirudin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 15 mg Desirudin mit 18.000 ATE/mg, entsprechend ca. 270.000 ATE pro Durchstechflasche.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Magnesiumchlorid, Natriumhydroxid
Lösungsmittel: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
15 mg Pulver in einer Durchstechflasche und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Ampulle

Packungsgröße: 2 Einheiten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Unmittelbar vor Gebrauch mit dem beigelegten Lösungsmittel auflösen. Packungsbeilage beachten.

Nur subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Rekonstitution wird der sofortige Gebrauch empfohlen. Es wurde jedoch eine Anbruchshaltbarkeit von 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C (im Kühlschrank) gezeigt.

Durchstechflasche und Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
United Kingdom

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/043/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL: 10 DURCHSTECHFLASCHEN (15 mg/Durchstechflasche) UND 10 AMPULLEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revasc 15 mg/0,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Desirudin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 15 mg Desirudin mit 18.000 ATE/mg, entsprechend ca. 270.000 ATE pro Durchstechflasche.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Magnesiumchlorid, Natriumhydroxid
Lösungsmittel: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
15 mg Pulver in einer Durchstechflasche und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Ampulle

Packungsgröße: 10 Einheiten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Unmittelbar vor Gebrauch mit dem beigelegten Lösungsmittel auflösen. Packungsbeilage beachten.

Nur subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Rekonstitution wird der sofortige Gebrauch empfohlen. Es wurde jedoch eine Anbruchshaltbarkeit von 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C (im Kühlschrank) gezeigt.

Durchstechflasche und Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
United Kingdom

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/043/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL: 1 DURCHSTECHFLASCHE (15 mg/Durchstechflasche) UND 1 AMPULLE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Revasc 15 mg/0,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Desirudin

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 15 mg Desirudin mit 18.000 ATE/mg, entsprechend ca.270.000 ATE pro Durchstechflasche.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Magnesiumchlorid, Natriumhydroxid
Lösungsmittel: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
15 mg Pulver in einer Durchstechflasche und 0,5 ml Lösungsmittel in einer Ampulle

Packungsgröße: 1 Einheit

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Unmittelbar vor Gebrauch mit dem beigelegten Lösungsmittel auflösen. Packungsbeilage beachten.

Nur subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Gebrauchsinformation beachten

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Rekonstitution wird der sofortige Gebrauch empfohlen. Es wurde jedoch eine Anbruchshaltbarkeit von 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C (im Kühlschrank) gezeigt.

Durchstechflasche und Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
United Kingdom

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/043/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHENETIKETT: 15 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Revasc 15 mg/0,5 ml
Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Desirudin
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

15 mg Desirudin

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**AMPULLENETIKETT: 0,5 ml Lösungsmittel****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Revasc: 15 mg/0,5 ml Pulver
Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml Wasser für Injektionszwecke mit 3% (w/v) Mannitol

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Revasc 15 mg/0,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Desirudin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das Pflegepersonal oder Ihren Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder das Pflegepersonal.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Revasc und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Revasc beachten?
3. Wie ist Revasc anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Revasc aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST REVASC UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Die allgemein gebräuchliche Bezeichnung des Wirkstoffes in Revasc ist Desirudin. Desirudin ist ein rekombinantes DNS-Produkt, das aus Hefezellen hergestellt wird. Desirudin gehört zur Gruppe der so genannten Antikoagulanzen, die verhindern, dass sich in den Blutgefäßen Blutgerinnsel bilden.

Revasc wird nach elektiven Operationen zum Hüft- oder Kniegelenkersatz zur Verhütung der Bildung von Blutgerinnseln eingesetzt, wie sie in den Gefäßen der Beine entstehen können. Revasc wird nach Operationen häufig mehrere Tage hintereinander gegeben, da Blutgerinnsel am ehesten bei Bettruhe entstehen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON REVASC BEACHTEN?

Sie dürfen Revasc nicht erhalten

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber natürlichem oder synthetischem Hirudin, einschließlich Desirudin, oder einem der sonstigen Bestandteile von Revasc sind.
- wenn bei Ihnen häufig Blutungen auftreten oder Sie eine schwere Blutgerinnungsstörung haben (z. B. Bluterkrankheit).
- wenn Sie unter einer schweren Nieren- oder Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie eine Herzinfektion haben.
- wenn Sie unkontrollierten Bluthochdruck haben.
- wenn Sie schwanger sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Revasc ist erforderlich

Sagen Sie Ihrem Arzt auf jeden Fall, wenn bei Ihnen die Wahrscheinlichkeit besteht, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt oder vorgelegen hat. Dies kann der Fall sein,

- wenn bei Ihnen eine Blutgerinnungsstörung bekannt ist oder in Ihrer Familie eine Blutgerinnungsstörung aufgetreten ist,

- wenn Sie ein Magengeschwür oder andere Erkrankungen des Verdauungstrakts mit Blutungen haben oder hatten,
- wenn Sie in der Vergangenheit einen Schlaganfall oder Blutungen im Hirn oder am Auge hatten,
- wenn Sie im zurückliegenden Monat eine Operation (auch Kieferchirurgie) hatten, insbesondere eine Biopsie oder Punktion eines Blutgefäßes,
- wenn Sie in den letzten 6 Monaten eine vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn hatten,
- wenn Sie in den letzten drei Monaten eine Blutung im Darm oder der Lunge hatten.

Das Blutungsrisiko kann bei Ihnen auch erhöht sein,

- wenn Sie in letzter Zeit eine Entbindung hatten oder gestürzt sind oder einen Schlag auf den Körper oder Kopf erhielten,
- wenn Sie bereits Arzneimittel verwenden, insbesondere Blutverdünnungsmittel (siehe unten).

Wenn einer der oben genannten Umstände für Sie zutrifft, wird der Arzt oder das Pflegepersonal Ihre Blutgerinnungswerte überwachen und gegebenenfalls die Dosierung anpassen.

Kreuzsensitivität mit anderen Hirudin-Produkten ist möglich. Sie sollten auch Ihren Arzt informieren, wenn Sie jemals Revasc, Hirudin oder ein Hirudin-Analogon erhalten haben.

Kinder

Es liegen keine Erfahrungen mit Revasc bei Kindern vor.

Bei Einnahme von Revasc mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Es kann sein, dass die Dosierung geändert werden muss, dass andere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden müssen oder dass ein Arzneimittel abgesetzt werden muss. Das gilt sowohl für verschreibungspflichtige, als auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, insbesondere für:

- Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung (Warfarin, Heparin und Dicoumarol)
- Arzneimittel, die die Funktion der an der Blutgerinnung beteiligten Blutplättchen beeinflussen, z. B. Acetylsalicylsäure, ein Wirkstoff, der in vielen Arzneimitteln zur Schmerzlinderung und Fiebersenkung verwendet wird, und andere nichtsteroidale Antirheumatika.

Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft dürfen Sie keine Behandlung mit Revasc erhalten. Revasc kann beim Kind schwere Schäden erzeugen. Teilen Sie daher Ihrem Arzt bitte unbedingt mit, wenn Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, kann Ihr Arzt einen Schwangerschaftstest durchführen, um festzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.

Es ist zu empfehlen, dass Sie während der Behandlung nicht stillen.

3. WIE IST REVASC ANZUWENDEN?

Revasc wird als Injektion unter die Haut verabreicht.

Die Injektion wird subkutan appliziert, vorzugsweise abdominal. Die Injektionen sollten abwechselnd an mindestens 4 verschiedenen Stellen appliziert werden. Die erste Injektion ist 5 – 15 min vor der Operation, jedoch nach einer eventuellen Regionalanästhesie zu geben. Nach der Operation wird die Behandlung mit Desirudin 2-mal tägl. 9 bis maximal 12 Tage fortgesetzt; wenn der Patient wieder voll

mobilisiert ist, endet die Behandlung entsprechend früher. Zurzeit liegen keine klinischen Erfahrungen vor, die eine Anwendung über 12 Tage hinaus begründen.

Übliche Dosierung

Revasc muss genau wie vom Arzt verordnet angewendet werden. Falls Sie unsicher sind, sollten Sie es mit Ihrem Arzt oder Apotheker überprüfen. Als übliche Dosierung sind 2-mal tägl. 15 mg Desirudin an 9 bis maximal 12 Tagen zu injizieren. Die erste Dosis wird 5 – 15 min vor der Operation gegeben. Wenn eine Behandlung über mehr als 12 Tage erforderlich ist, kann Ihr Arzt Sie auf ein vergleichbares Arzneimittel umstellen.

Wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben, wird Ihre Blutgerinnungsaktivität überwacht und die Dosierung oder das Dosierungsschema bei Bedarf entsprechend angepasst.

Wenn Sie eine größere Menge Revasc erhalten haben, als Sie sollten

Eine Überdosierung mit Revasc führt unter Umständen zu Blutungen. In diesem Fall ist Revasc abzusetzen und die Blutung zu behandeln.

Wenn die Anwendung von Revasc vergessen wurde

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist die Verabreichung sobald wie möglich nachzuholen. Wenn die nächste Dosis allerdings schon bevorsteht, wird die ausgelassene Dosis nicht mehr nachgeholt. In diesem Fall wird das Verabreichungsschema ganz normal fortgesetzt. Eine doppelte Dosis soll nicht verabreicht werden.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Revasc Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Manche dieser Nebenwirkungen können denen nach einer Operation ähneln. Die wahrscheinlichste Nebenwirkung sind Blutungen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder das Pflegepersonal umgehend, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt. Es kann auch sein, dass es sich dabei um Nebenwirkungen der Operation handelt.

Häufig gemeldete Nebenwirkungen (die Auftretenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 1 von 10 und 1 von 100 Patienten):

Ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche (Anämie), Übelkeit, nässende Wunden, Hypotonie (niedriger Blutdruck), Fieber, Venenentzündung, die manchmal von einem Blutgerinnsel begleitet wird, Verhärtungen an der Injektionsstelle, blaue Flecken, Schwellung der Beine durch Wasseransammlung, nicht-tödliche allergische Reaktionen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (die Auftretenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 1 von 100 und 1 von 1.000 Patienten):

Leberenzymanstieg, Schwindel, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Atemnot, Erbrechen (mit oder ohne Blutbeimengungen), Verstopfung, Blut im Urin, Schwierigkeiten beim Harnlassen, Hautausschlag (Rash), Hautjucken (Urtikaria), erniedrigte Kaliumspiegel im Blut, Brennen beim Harnlassen mit häufigerem Harnlassen, verzögerte Wundheilung, Nasenbluten, Bluthochdruck, Schmerzen (einschließlich Bein-, Magen- und/oder Brustschmerzen).

Seltene Nebenwirkungen (die Auftretenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 1 in 1.000 und 1 in 10.000 Patienten):

Nach erneuter Gabe wurden Antikörper gegen Hirudin nachgewiesen.

Einzelne Fälle von tödlichen Blutungen sind berichtet worden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, das Pflegepersonal oder Ihren Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST REVASC AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Revasc nach dem auf dem Umkarton und der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nicht über 25°C lagern. Durchstechflasche und Ampulle im Umkarton aufbewahren.

Nach Rekonstitution wird der sofortige Gebrauch empfohlen. Es wurde jedoch eine Anbruchshaltbarkeit von 24 Stunden bei einer Temperatur von 2°C – 8°C (im Kühlschrank) gezeigt.

Sie dürfen Revasc nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Injektionslösung sichtbare Partikel enthält.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Revasc enthält:

Der Wirkstoff ist Desirudin (15 mg/0,5 ml Pulver)

Die sonstigen Bestandteile des Pulvers sind Magnesiumchlorid und Natriumhydroxid. Die Bestandteile des Lösungsmittels sind Mannitol und Wasser.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Revasc

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5 ml, d.h. es ist praktisch „natriumfrei“.

Wie Revasc aussieht und Inhalt der Packung

Revasc besteht aus einer Durchstechflasche mit einem weißen Pulver und einer Ampulle mit einem farblosen, klaren Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Packungsgrößen: Eine Packung mit 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle
Eine Packung mit 2 Durchstechflaschen und 2 Ampullen
Eine Packung mit 10 Durchstechflaschen und 10 Ampullen

Es werden möglicherweise in alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Der pharmazeutische Unternehmer ist:
Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
United Kingdom

Der Hersteller ist:
Canyon Pharmaceuticals GmbH
Unter Gereuth 10
D-79353 Bahlingen a.K.
Deutschland

Stand der Information:

Arzneimittel nicht länger zugelassen