

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Revasc 15 mg/0,5 ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 15 mg de désirudine.

Après reconstitution, un flacon contient 15 mg** de désirudine* par 0,5 ml.

La désirudine est constituée d'une seule chaîne polypeptidique de 65 acides aminés avec 3 ponts disulfure.

* produite par la méthode dite de l'ADN recombinant utilisant des cellules de levure

** correspondant à environ 270 000 unités antithrombine, soit 18 000 unités antithrombine par mg de désirudine, selon le second étalon international de l'OMS pour l'alpha-thrombine.

Excipients

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre blanche et solvant limpide et incolore pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Revasc doit être initié sous le contrôle d'un médecin ayant une expérience dans les troubles de la coagulation. Les instructions pour la préparation de Revasc sont présentées en rubrique 6.6.

Adultes et patients âgés

La dose recommandée est de 15 mg de désirudine 2 fois par jour. La première injection sera effectuée 5 à 15 minutes avant l'intervention chirurgicale mais le cas échéant après l'induction d'une anesthésie loco-régionale. Le traitement par la désirudine doit ensuite être poursuivi en postopératoire à raison de 2 injections par jour pendant 9 à 12 jours maximum ou jusqu'à déambulation active et complète du patient (considérer le plus court de ces deux délais). Aucune expérience clinique ne permet actuellement de justifier la prolongation du traitement avec la désirudine au-delà de 12 jours.

Administration par injection sous-cutanée, de préférence au niveau de l'abdomen. Choisir au moins 4 sites d'injection différents utilisés tour à tour.

Enfants

On ne dispose d'aucune expérience chez l'enfant.

Insuffisants rénaux

La désirudine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ce qui correspond à une créatininémie > 2,5 mg/dl ou 221 µmol/l ; voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 90 ml/min ; voir rubrique 4.4), une surveillance du TCA (temps de céphaline activée) devra être réalisée.

Insuffisants hépatiques

La désirudine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4), une surveillance du TCA est recommandée.

4.3 Contre-indications

La désirudine est contre-indiquée chez les patients :

- présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- en présence d'une hémorragie et/ou de troubles irréversibles de la coagulation
- en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère
- pendant la grossesse (voir rubrique 4.6)
- présentant une hypertension sévère non contrôlée et une endocardite bactérienne subaiguë.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Anaphylaxie : Revasc peut être à l'origine de réactions allergiques de type anaphylaxie ou choc (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques fatales ont été rapportées chez les patients ré-exposés à un traitement par hirudine lors d'un deuxième traitement ou d'un traitement ultérieur. Bien qu'aucune réaction fatale n'ait été décrite avec la désirudine, avant toute ré-exposition à Revasc, une autre alternative thérapeutique devra avoir été envisagée et discutée. Ces réactions étant de type immunologique, les patients précédemment traités par l'hirudine ou un analogue de l'hirudine devront être considérés comme des patients à risque. Le traitement par Revasc ne devra être initié que dans une structure disposant d'une assistance médicale permettant de traiter un choc anaphylactique. Les patients doivent être informés qu'ils ont été traités par Revasc.

La désirudine ne doit pas être administrée par injection intramusculaire en raison du risque d'hématome local.

La désirudine devra être utilisée avec précaution en cas de risque hémorragique accru, comme la chirurgie lourde, biopsie ou ponction d'un vaisseau non compressible au cours du dernier mois ; en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (A.V.C.) hémorragique, saignement intracrânien ou intraoculaire incluant la rétinopathie diabétique hémorragique ; en cas d'A.V.C. ischémique de moins de 6 mois, de trouble connu de l'hémostase (congénital ou acquis, par exemple : hémophilie, pathologie hépatique) ou d'antécédent de saignement gastro-intestinal ou pulmonaire au cours des 3 derniers mois.

Précautions

Quand la désirudine est administrée à des patients ayant un risque accru de complications hémorragiques, ayant des perturbations légères à modérées de la fonction hépatique et/ou à une insuffisance rénale légère à modérée, une surveillance du TCA devra être réalisée et le TCA au pic ne devra pas être supérieur à deux fois la valeur du témoin. Si nécessaire, le traitement par la désirudine devra alors être interrompu jusqu'à ce que le TCA revienne à une valeur inférieure à deux fois la

valeur du témoin, moment auquel le traitement avec la désirudine pourra être repris à une dose plus faible.

La désirudine doit être utilisée avec précaution chez les patients sous médicaments anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.). Il est recommandé de rechercher tout signe hémorragique éventuel (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de désirudine et de thrombolytiques ou de ticlopidine n'a pas été évaluée chez ce type de patients.

L'effet anticoagulant de la désirudine est difficile à neutraliser. On peut toutefois raccourcir le TCA en administrant de la desmopressine (DDAVP) par voie intraveineuse.

Surveillance biologique : le temps de céphaline activée (TCA) devra être effectué chez les patients présentant un risque hémorragique accru et/ou une altération de la fonction rénale ou hépatique. Le TCA au pic ne devra pas être supérieur à deux fois la valeur du témoin. Si nécessaire, le traitement par la désirudine devra alors être interrompu jusqu'à ce que le TCA revienne à une valeur inférieure à deux fois la valeur du témoin, moment auquel le traitement avec la désirudine pourra être repris à une dose plus faible (voir aussi rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Tout traitement pouvant augmenter le risque hémorragique devra être interrompu avant d'initier le traitement par désirudine. Si la co-administration ne peut être évitée, un suivi clinique et biologique rapproché devra être réalisé (voir rubrique 4.4).

Dans le cadre du traitement préventif, l'association de désirudine à des médicaments à base d'héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire) ou de dextrans n'est pas recommandée. Il a été démontré que les effets de la désirudine et des héparines non fractionnées sont additifs sur l'allongement du TCA (voir rubrique 4.4).

Comme les autres anticoagulants, la désirudine doit être utilisée avec précaution en association avec des médicaments qui modifient la fonction plaquettaire, parmi lesquels l'acide acétylsalicylique et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, les anti-GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) et l'iloprost.

Si un traitement par anticoagulants oraux est relayé par de la désirudine ou la désirudine par les anticoagulants oraux, l'activité anticoagulante devra être surveillée attentivement à l'aide des examens appropriés.

Cette activité devra être prise en compte dans l'évaluation du bilan global de coagulation du patient lors du relais (voir rubrique 4.2).

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la désirudine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Revasc est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

En l'absence de données sur le passage de désirudine dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement ou une alternative thérapeutique doit être proposée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Revasc n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La plupart des événements indésirables signalés dans les essais cliniques contrôlés comparant l'administration de 15 mg de désirudine deux fois par jour à celle d'une dose standard d'héparine non fractionnée s'expliquent par la nature même des interventions chirurgicales de la hanche et par le mécanisme d'action de ces deux médicaments. Comme avec les autres anticoagulants, les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre hémorragique.

Les effets indésirables suivants ont été classés ci-dessous par système organe classe. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Investigations

Peu fréquent : élévation du taux sérique des transaminases

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : anémie

Affections du système nerveux

Peu fréquent : étourdissements, insomnie, confusion

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées

Peu fréquent : hématemèse, vomissements, constipation

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : hématurie, rétention urinaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : rash, urticaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : hypokaliémie

Infections et infestations

Peu fréquent : infection urinaire, cystite

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : suintement de la plaie

Peu fréquent : retard de cicatrisation des plaies

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension, thrombophlébite profonde

Peu fréquent : épistaxis, hypertension

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fièvre, nodule au site d'injection, hématomes, œdèmes des jambes

Peu fréquent : douleur dans les jambes, douleur, douleur de l'abdomen et de la poitrine

Affections du système immunitaire

- Fréquent :** réactions allergiques : dans les essais cliniques, l'incidence des réactions allergiques, indépendamment de leur lien de causalité, a été la même (1,6 % des patients) avec la désirudine (N = 2 367 patients traités) qu'avec l'héparine non fractionnée (N = 1 134).
- Rare :** Dans les essais cliniques, des anticorps anti-hirudine ont été détectés après ré exposition à la désirudine.

D'autres effets indésirables non imputables au médicament ont été observés durant les essais cliniques : épisodes hémorragiques, oligurie, hyperthermie et luxation articulaire.

De rares cas d'hémorragie, parfois fatale, ont été rapportés ainsi que de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes non fatales entraînant un choc, ont été notifiés après la mise sur le marché du médicament.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote de la désirudine. Un surdosage de désirudine pourrait entraîner des complications hémorragiques. Dans ce cas, arrêter le traitement avec la désirudine. Transfuser des solutés de remplissage vasculaire et/ou réaliser une transfusion sanguine, si cela s'avère nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anticoagulant, code ATC : B01AE01

Mécanisme d'action

La désirudine est un inhibiteur très puissant et sélectif de la thrombine, qu'elle soit libre ou liée au thrombus. Une augmentation moyenne du TCA au pic d'un facteur de 1,4 par rapport à sa valeur de base est observée après injection sous cutanée (SC) de 15 mg de désirudine deux fois par jour. Elle n'agit pas sur d'autres enzymes de l'hémostase (facteurs IXa et Xa, kallikréine, plasmine, tPA ou protéine C activée), lorsque les concentrations sériques restent dans les limites thérapeutiques. Elle n'a aucun effet non plus sur d'autres protéases à sérine comme les enzymes pancréatiques trypsine et chymotrypsine, ni sur l'activation du complément par la voie classique ou alternative.

Deux études contrôlées en double aveugle ont montré que l'incidence globale d'épisodes thromboemboliques chez les patients traités avec 15 mg de désirudine SC 2 fois par jour (N = 370) était inférieure de moitié à celle observée avec des doses standard d'héparine non fractionnée (N = 396) ($p < 0,0001$). Le taux de thromboses veineuses profondes proximales ne représentait qu'un cinquième de celui constaté sous héparine ($p < 0,0001$). A ce jour les données cliniques ne concernent que la chirurgie de la hanche.

Effets pharmacodynamiques

Les propriétés anticoagulantes de la désirudine sont mises en évidence par sa capacité à prolonger le temps de coagulation du plasma humain et du plasma de rat, qu'elles soient induites directement (temps de thrombine), par la voie intrinsèque (TCA) ou extrinsèque (TQ). La désirudine n'a pas d'action profibrinolytique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la désirudine en sous-cutané (SC) nécessite en moyenne 4,1, 4,5 et 5,4 heures pour des doses respectives de 0,1, 0,3 et 0,5 mg/kg (moyenne générale = 4,6 h). L'absorption est complète d'après les aires moyennes sous les courbes (ASC).

Après des doses uniques en SC de 0,1- 0,75 mg/kg, les concentrations plasmatiques de désirudine augmentent rapidement, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes en 1 à 3 h.

Les valeurs de C_{max} comme les ASC sont proportionnelles à la dose.

Distribution

La désirudine diffuse dans l'espace extracellulaire avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,25 l/kg indépendamment de la dose.

Métabolisme et élimination

L'élimination plasmatique de la désirudine est rapide dans une première phase : approximativement 90 % d'une dose administrée par voie intraveineuse (IV) en bolus disparaissent du plasma dans les 2 heures suivant l'injection. Vient ensuite une phase d'élimination terminale plus lente. La demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 2 – 3 h environ et ne dépend pas de la dose. Le temps de résidence moyen dans l'organisme est environ de 1,7 – 2 h et 6 – 7 h après administration IV et SC respectivement.

L'excrétion urinaire totale de la désirudine atteint 40-50 % de la dose administrée. Certains métabolites (molécules auxquelles il manque 1 ou 2 acides aminés C-terminaux de la désirudine) ne représentent qu'une proportion mineure de l'excrétion urinaire (< 7 %). Les données des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal indiquent que la majeure partie de la désirudine est métabolisée et éliminée par le rein. Il ne semble pas que l'élimination hépatique de la désirudine ou du complexe thrombine-désirudine soit significative.

La clairance totale de la désirudine a été trouvée identique quelle que soit la voie d'administration (SC ou IV) (1,95 - 2,20 ml/min/kg) et indépendante de la dose. Les clairances totale et rénale de la désirudine sont légèrement réduites chez le sujet âgé par rapport aux jeunes volontaires sains. Cette diminution pouvant être considérée comme dénuée d'effet clinique significatif, elle ne nécessite donc pas d'ajustement de la dose.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études toxicologiques animales sur les fonctions de reproduction ont montré que la désirudine est tératogène avec des malformations comprenant des *spina bifida* chez le lapin et des omphalocèles chez le rat. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme..

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre : chlorure de magnésium
hydroxyde de sodium
Solvant : mannitol (E 421)
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation de la solution reconstituée avant emploi sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C lorsque la reconstitution s'est déroulée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver le flacon et l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 mg de poudre dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc butyl) revêtu d'un film (fluoropolymère) sur la face en contact avec le produit et 0,5 ml de solvant dans une ampoule (verre de type I).

Boîtes de 1, 2 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution extemporanée aqueuse doit être préparée dans des conditions d'asepsie rigoureuse en prélevant 0,5 ml de solvant et en l'ajoutant à la poudre pour solution injectable contenue dans le flacon. La dissolution de la substance active est rapide après une légère agitation et produit une solution limpide.

La solution reconstituée doit être utilisée le plus rapidement possible (voir rubrique 6.3 ci-dessus).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas utiliser les flacons de solution reconstituée contenant des particules en suspension.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/043/001 2 flacons/2 ampoules de solvant
EU/1/97/043/002 10 flacons/10 ampoules de solvant
EU/1/97/043/003 1 flacon/1 ampoule de solvant

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 juillet 1997
Date du dernier renouvellement : 9 juillet 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION
DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA
LIBERATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présentée dans le Module 1.8.1 d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR : POUR 2 FLACONS (15 mg/flacon) ET 2 AMPOULES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revasc 15 mg/0,5 ml poudre et solvant pour solution injectable
Désirudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 15 mg de désirudine, soit 18 000 unités antithrombine/mg correspondant environ à 270 000 unités antithrombine par flacon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de magnésium, hydroxyde de sodium
Solvant : mannitol, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable
15 mg de poudre dans un flacon et 0,5 ml de solvant dans une ampoule

Boîte de 2

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A reconstituer immédiatement avant emploi avec le solvant fourni. Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée uniquement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

Conserver le flacon et l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

EU/1/97/043/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR : POUR 10 FLACONS (15 mg/flacon) ET 10 AMPOULES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revasc 15 mg/0,5 ml poudre et solvant pour solution injectable
Désirudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 15 mg de désirudine, soit 18 000 unités antithrombine/mg correspondant environ à 270 000 unités antithrombine par flacon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de magnésium, hydroxyde de sodium
Solvant : mannitol, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable
15 mg de poudre dans un flacon et 0,5 ml de solvant dans une ampoule

Boîte de 10

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A reconstituer immédiatement avant emploi avec le solvant fourni. Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée uniquement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

Conserver le flacon et l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

EU/1/97/043/002

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR : POUR 1 FLACON (15 mg/flacon) ET 1 AMPOULE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revasc 15 mg/0,5 ml poudre et solvant pour solution injectable
Désirudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 15 mg de désirudine, soit 18 000 unités antithrombine/mg correspondant environ à 270 000 unités antithrombine par flacon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : chlorure de magnésium, hydroxyde de sodium.
Solvant : mannitol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable
15 mg de poudre dans un flacon et 0,5 ml de solvant dans une ampoule

Boîte de 1

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A reconstituer immédiatement avant emploi avec le solvant fourni. Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée uniquement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

Conserver le flacon et l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Royaume-Uni

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

EU/1/97/043/003

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON : 15 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Revasc 15 mg/0,5 ml
Poudre pour solution injectable
Désirudine
Voie sous cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

15 mg de désirudine

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DE L'AMPOULE : 0,5 ml de solvant

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Revasc 15 mg/0,5 ml
Solvant pour préparation parentérale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,5 ml d'eau pour préparations injectables contenant 3 % (p/v) de mannitol

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Revasc 15 mg/0,5 ml poudre et solvant pour solution injectable

Désirudine

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmier(e) ou votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier (e).

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Revasc et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Revasc
3. Comment utiliser Revasc
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Revasc
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE REVASC ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

La dénomination commune de la substance active contenue dans Revasc est la désirudine. La désirudine est une molécule obtenue par la méthode dite de l'A.D.N. recombinant utilisant des cellules de levure. La désirudine est un anticoagulant destiné à empêcher la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins.

Revasc est utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins qui peuvent apparaître après une chirurgie orthopédique de hanche ou de genou, des caillots pathologiques peuvent se former dans les veines des jambes. On emploie en général Revasc pendant plusieurs jours après une opération car le risque de voir se former des caillots est plus grand lorsque vous devez rester alité.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REVASC

Revasc ne doit pas vous être administré

- si vous êtes hypersensible (allergique) à de l'hirudine (naturelle ou de synthèse), y compris à la désirudine, ou à l'un des autres composants contenus dans Revasc
- si vous avez des saignements importants ou une maladie hémorragique sévère (ex : hémophilie),
- si vous avez une insuffisance hépatique ou rénale sévère,
- si vous avez une infection cardiaque (endocardite),
- si vous avez une tension artérielle élevée non contrôlée,
- si vous êtes enceinte.

Faites attention avec Revasc si

N'oubliez pas d'informer votre médecin si vous êtes susceptible d'avoir un risque particulier de saignement, par exemple si vous souffrez ou avez souffert des maladies suivantes :

- des antécédents personnels ou familiaux de troubles hémorragiques,

- un ulcère à l'estomac ou toute autre forme d'hémorragie au niveau intestinal,
- une attaque cérébrale, un saignement cérébral ou oculaire,
- une opération récente (y compris chirurgie dentaire), ou une biopsie ou une ponction d'un vaisseau sanguin au cours du dernier mois,
- une brève privation de l'apport sanguin à une partie du cerveau au cours des six derniers mois,
- des antécédents de saignement intestinal ou pulmonaire de moins de trois mois.

Vous risquez d'être plus exposé à des hémorragies :

- si vous avez accouché récemment, si vous avez fait une chute ou si vous avez reçu un coup sur la tête ou sur le corps ;
- si vous prenez d'autres médicaments, surtout des fluidifiants du sang (voir ci-dessous).

Si vous présentez l'un de ces cas, votre médecin ou infirmier(e) surveilleront votre coagulation sanguine et adapteront la dose ou le rythme d'administration en conséquence.

Une sensibilité croisée avec d'autres hirudines est possible. Vous devez également informer votre médecin si vous avez déjà reçu Revasc, de l'hirudine ou un analogue de l'hirudine

Enfants

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'emploi de Revasc chez les enfants.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Il peut être nécessaire de changer de doses, de prendre des précautions ou d'arrêter des médicaments. Ceci peut arriver pour des médicaments prescrits ou non, et particulièrement :

- des anticoagulants (warfarine, héparine et dicoumarol);
- des médicaments agissant sur les plaquettes sanguines (éléments du sang dont le rôle est primordial dans la coagulation) par exemple : acide acétylsalicylique, un produit présent dans plusieurs médicaments utilisés pour calmer la douleur et faire baisser la fièvre ; et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Grossesse et allaitement

Revasc ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte. Revasc peut entraîner de graves malformations pour votre enfant. Il est donc important de prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous désirez l'être. Si vous êtes en âge de procréer, un test de grossesse pourra être réalisé par votre médecin pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.

Il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement.

3. COMMENT UTILISER REVASC

Revasc doit être administré par voie sous-cutanée.

Administration par voie sous-cutanée, de préférence au niveau de l'abdomen. Choisir au moins 4 sites d'injection différents, utilisés tour à tour. La première injection sera effectuée 5 à 15 minutes avant l'intervention chirurgicale mais après l'induction d'une anesthésie régionale avec bloc, le cas échéant. Le traitement par la désirudine doit ensuite être poursuivi en postopératoire à raison de 2 injections par jour pendant 9 à 12 jours (12 jours représentant le maximum) ou jusqu'à mobilité active et

complète du patient (respecter le plus court de ces deux délais). Aucune expérience clinique ne permet de justifier la prolongation du traitement avec Revasc au-delà de 12 jours.

Posologie habituelle

Utilisez toujours Revasc conformément à la prescription du médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 15 mg deux fois par jour pendant 9 à 12 jours (12 jours représentant le maximum). Vous recevrez la première injection entre 5 à 15 minutes avant l'opération. Si vous avez besoin d'un traitement pendant plus de 12 jours, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament.

Si vous avez une insuffisance rénale ou hépatique, le médecin surveillera votre coagulation sanguine et adaptera vos doses ou leur rythme d'administration en conséquence.

Si vous avez reçu plus de Revasc que vous n'auriez dû

Un surdosage de Revasc pourrait entraîner une hémorragie, auquel cas il faudrait arrêter ce traitement et prendre les mesures qui s'imposent pour stopper l'hémorragie.

Si une dose a été omise

Lorsqu'une dose a été omise, l'injection doit être réalisée dès que possible. Cependant, si l'heure de la prise suivante est très proche, ne pas injecter la dose omise et reprendre le traitement à l'horaire habituel des injections. La dose ne doit pas être doublée.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Revasc est susceptible de provoquer des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Certains de ces effets ressemblent à ceux que l'on observe après une intervention chirurgicale. Ce sont des saignements/hémorragies qui risquent de se produire le plus fréquemment.

Prévenir votre médecin ou votre infirmier(e) dès que possible si l'un des effets indésirables suivants devait apparaître, certains pouvant ressembler aux effets indésirables de l'intervention chirurgicale :

Effets secondaires fréquents (susceptibles de concerner entre 1 patient sur 10 et 1 patient sur 100) : Fatigue ou faiblesse inhabituelle (anémie), nausées, suintement de la cicatrice, baisse de la tension, fièvre, inflammation des veines s'accompagnant parfois de caillot ou de boule aux points d'injection, hématomes (bleus), gonflement des jambes provoqué par une rétention de liquide, réactions allergiques non fatales.

Effets secondaires peu fréquents (susceptibles de concerner entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1 000) : Augmentation des enzymes hépatiques, vertiges, insomnies, confusion, essoufflement, vomissements (avec ou sans présence de sang), constipation, traces de sang dans vos urines, difficultés à uriner, éruption cutanée, démangeaisons (urticaire), diminution du taux de potassium dans le sang, sensation de brûlure lors de l'émission d'urine avec en outre des urines plus fréquentes, retard de cicatrisation des plaies, saignements de nez, hypertension, douleur (dont des douleurs dans les jambes, à l'estomac ou dans la poitrine).

Effets secondaires rares (susceptibles de concerner entre 1 patient sur 1 000 et 1 patient sur 10 000) :

Des anticorps anti-hirudine ont été détectés lors d'une ré-exposition.

Des cas isolés d'hémorragies fatales ont été rapportés.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin, votre infirmier(e) ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER REVASC

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Revasc après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'emballage extérieur.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon et l'ampoule dans l'emballage extérieur.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

N'utilisez pas Revasc si vous constatez que la solution injectable contient des particules visibles.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Revasc

La substance active est la désirudine (15 mg/0,5 ml de poudre).

Les autres composants de la poudre sont le chlorure de magnésium et l'hydroxyde de sodium. Les composants du solvant sont le mannitol et l'eau.

Informations importantes concernant certains composants de Revasc

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 0,5 ml ; il est donc quasiment sans sodium.

Qu'est-ce que Revasc et contenu de l'emballage extérieur

Revasc se compose d'un flacon contenant une poudre blanche et d'une ampoule contenant un solvant limpide et incolore pour solution injectable.

Taille des conditionnements : 1 flacon et 1 ampoule par boîte
2 flacons et 2 ampoules par boîte
10 flacons et 10 ampoules par boîte

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant :

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH

Royaume-Uni

Fabricant :
Canyon Pharmaceuticals GmbH
Unter Gereuth 10
D-79353 Bahlingen a.K.
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

Ce médicament n'est plus autorisé