

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revasc 15 mg/0,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 15 mg di desirudina.

Dopo la ricostituzione, un flaconcino contiene 15 mg** di desirudina* per 0,5 ml.

La desirudina consiste in un polipeptide a catena singola di 65 residui di aminoacidi e 3 ponti bisolfurici.

*prodotta da DNA ricombinante derivato da cellule di lievito.

**corrispondenti a circa 270.000 unità antitrombiniche (ATU) o a 18.000 ATU per mg di desirudina, con riferimento al Secondo Standard Internazionale dell'OMS per l'alpha-trombina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere bianca e solvente trasparente, incolore per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della trombosi venosa profonda in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici elettivi di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Revasc deve essere iniziato sotto la guida di un medico specializzato in alterazioni della coagulazione. Le istruzioni per la preparazione di Revasc sono fornite al paragrafo 6.6.

Adulti e anziani

La dose consigliata è di 15 mg 2 volte al giorno. La prima iniezione va iniziata 5-15 minuti prima dell'intervento chirurgico, ma dopo induzione del blocco anestetico regionale, se effettuato. In fase postoperatoria, il trattamento viene poi continuato somministrando desirudina 2 volte al giorno per 9 giorni fino a un massimo di 12 giorni, oppure fino a completa deambulazione del paziente, laddove essa si verifichi prima. Attualmente non è disponibile un'esperienza clinica che supporti l'uso di desirudina oltre i 12 giorni.

La somministrazione avviene mediante iniezione sottocutanea, preferibilmente a livello addominale. Le iniezioni devono essere praticate alternando almeno 4 siti diversi, a rotazione.

Bambini

Non c'è esperienza sull'uso di Revasc nei bambini

Pazienti con insufficienza renale

La desirudina è controindicata nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, corrispondente ad una creatinina sierica > 2,5 mg/dl o 221 µmol/l, vedere paragrafo 4.3). In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 31 e 90 ml/min; vedere paragrafo 4.4) è necessario tenere sotto controllo il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT).

Pazienti con insufficienza epatica

La desirudina è controindicata in caso di grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4), si raccomanda di controllare l'aPTT.

4.3 Controindicazioni

La desirudina è controindicata nei pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- con emorragie in atto e/o con alterazioni irreversibili della coagulazione
- con grave insufficienza renale ed epatica
- in gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- con grave ipertensione arteriosa non controllata ed endocardite batterica subacuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Anafilassi: Revasc può causare reazioni allergiche incluse anafilassi e shock (vedere paragrafo 4.8). Sono state riportate reazioni anafilattiche fatali in pazienti ri-esposti a terapia con prodotti a base di irudina in corso di trattamento secondario o successivo. Sebbene non siano state segnalate reazioni fatali con la desirudina, si devono considerare altre opzioni di trattamento prima di decidere di ri-esporre il paziente a Revasc. Poiché tali reazioni sono immuno-mediate, i pazienti esposti in precedenza a irudina o analoghi dell'irudina possono essere a rischio elevato. L'inizio del trattamento con Revasc dovrebbe essere intrapreso solo in strutture dove l'assistenza medica è prontamente disponibile e dove il trattamento di reazioni anafilattiche è accessibile. I pazienti dovrebbero essere informati che hanno assunto Revasc.

La desirudina non deve essere somministrata mediante iniezione intramuscolare per il rischio di ematoma locale.

La desirudina deve essere utilizzata con cautela in condizioni di aumentato rischio di emorragia, quali interventi chirurgici maggiori, biopsia o puntura di un vaso non comprimibile nell'ultimo mese; storia di evento cerebrovascolare emorragico, sanguinamenti intracranici od intraoculari, compresa la retinopatia diabetica (emorragica); attacco ischemico cerebrale negli ultimi 6 mesi, disturbi emostatici noti (congeniti o acquisiti, per es. emofilia, malattie epatiche) o storia di sanguinamenti gastrointestinali o polmonari negli ultimi 3 mesi.

Precauzioni

Quando si somministra desirudina in pazienti con aumentato rischio di complicazioni emorragiche, con disfunzioni epatiche da lievi a moderate e/o insufficienza renale da lieve a moderata, deve essere controllato l'aPTT e il picco dell'aPTT non deve superare il doppio del valore di riferimento. Se necessario, la terapia con desirudina deve essere sospesa fino a quando il valore di aPTT ritorna ad essere inferiore al doppio del valore di riferimento; a questo punto il trattamento con desirudina può essere ripreso a dosi ridotte.

La desirudina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti trattati con anticoagulanti e/o inibitori piastrinici e/o medicinali antiinfiammatori non steroidei. Si consiglia di controllare l'eventuale insorgenza di emorragie (vedere paragrafo 4.5). Non è stato studiato l'uso contemporaneo di desirudina e trombolitici o ticlopidina in questa popolazione di pazienti.

L'effetto anticoagulante della desirudina è scarsamente reversibile. I livelli di aPTT possono, comunque, essere ridotti somministrando DDAVP (desmopressina) per via endovenosa.

Test di laboratorio: il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) deve essere monitorato nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento e/o insufficienza renale o epatica. Il picco di aPTT non deve superare il doppio del valore di riferimento. Se necessario, la terapia con desirudina deve essere interrotta finché l'aPTT scende al di sotto del doppio del valore di riferimento: a questo punto il trattamento con desirudina può essere ripreso a dosi ridotte (vedere anche paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Qualsiasi agente che possa aumentare il rischio di emorragia deve essere interrotto prima di iniziare la terapia con desirudina. Se non si può evitare l'associazione, deve essere effettuato un frequente monitoraggio clinico e di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

Durante la profilassi si consiglia di non somministrare contemporaneamente medicinali contenenti eparine (non frazionate ed a basso peso molecolare) e destrani. Gli effetti della desirudina e delle eparine non frazionate sul prolungamento dell'aPTT si sono dimostrati additivi (vedere paragrafo 4.4).

Come con altri anticoagulanti, la desirudina deve essere usata con cautela in associazione con medicinali che influenzano la funzione piastrinica; questi medicinali includono: acido acetilsalicilico e FANS, ticlopidina e clopidogrel, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) e ilprost.

Se in un paziente si sostituiscono gli anticoagulanti orali con una terapia a base di desirudina o la desirudina con gli anticoagulanti orali, l'attività anticoagulante deve continuare ad essere monitorata frequentemente con metodi appropriati. Tale attività deve essere tenuta in considerazione nella valutazione delle condizioni generali di coagulazione del paziente durante il passaggio di terapia (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso della desirudina in donne in gravidanza. Gli studi eseguiti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Revasc è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in gravidanza. Non è noto se la desirudina venga escreta nel latte materno. Comunque, è necessario consigliare alle madri che allattano di evitare l'allattamento od utilizzare specialità medicinali alternative.

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

Revasc non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di studi clinici controllati effettuati somministrando 15 mg di desirudina 2 volte al giorno e una dose standard di eparina non frazionata, la natura stessa dell'intervento chirurgico all'anca ed il meccanismo d'azione dei 2 farmaci studiati sono responsabili della maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati. Come con altri anticoagulanti, la reazione avversa più comune è il sanguinamento.

Le seguenti reazioni avverse correlate sono state qui elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità: comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Esami diagnostici

Non comuni: aumento delle transaminasi sieriche

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comuni: anemia

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: capogiri, insonnia, confusione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea

Non comuni: ematemesi, vomito, stipsi

Patologie renali e urinarie

Non comuni: ematuria, ritenzione urinaria

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash, orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comuni: ipokaliemia

Infezioni ed infestazioni

Non comuni: infezione delle vie urinarie, cistite

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comuni: secrezioni dalle ferite

Non comuni: ritardo nella cicatrizzazione delle ferite

Patologie vascolari

Comuni: ipotensione, tromboflebite profonda

Non comuni: epistassi, ipertensione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: febbre, massa nel sito d'iniezione, ematomi, edema alle gambe

Non comuni: dolore alle gambe, dolore, dolore addominale e toracico

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: negli studi clinici sono state riportate reazioni allergiche nelle stesse proporzioni (1,6%) di pazienti trattati con desirudina (N=2367) o con eparina non frazionata (N=1134), indipendentemente dalla causalità.

Rari: anticorpi anti-irudina sono stati rilevati dopo una ri-esposizione alla desirudina nel corso degli studi clinici.

Reazioni avverse indipendenti dalla correlazione con il farmaco sperimentato riportati durante gli studi clinici sono stati episodi di sanguinamento, oliguria, iperpiressia e lussazione articolare.

Dopo la commercializzazione, sono state ricevute rare segnalazioni di emorragie importanti, alcune delle quali fatali, e rare segnalazioni di reazioni anafilattiche o anafilattoidi non fatali, che possono condurre a shock.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto per la desirudina. Il sovradosaggio di desirudina può provocare complicazioni emorragiche. In tali casi la somministrazione di desirudina deve essere sospesa. Se necessario, possono essere utilizzati plasma artificiale e/o trasfusioni di sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticoagulante, codice ATC: B01AE01

Meccanismo d'azione

La desirudina è un inibitore molto potente e selettivo della trombina libera e legata ai coaguli. Dopo iniezione sottocutanea (s.c.) di 15 mg di desirudina 2 volte al giorno, si osserva un prolungamento del picco medio di aPTT di circa 1,4 volte il valore di base. A concentrazioni sieriche terapeutiche, essa non ha effetto sugli altri enzimi del sistema emostatico, quali i fattori IXa, Xa, callicreina, plasmina, tPA o proteina C attivata. Inoltre, essa non manifesta alcun effetto su altre proteasi della serina, quali gli enzimi digestivi tripsina o chimotripsina, o sull'attivazione del complemento per via classica o alternativa.

In due studi clinici controllati in doppio cieco, il numero complessivo degli eventi tromboembolici nei pazienti trattati con 15 mg di desirudina s.c. 2 volte al giorno (N=370) è risultato pari alla metà di quello riscontrato nei pazienti trattati con una dose standard di eparina non frazionata (N=396) ($p<0,0001$); la percentuale di trombosi venose profonde prossimali è risultata solo un quinto di quella osservata con l'eparina ($p<0,0001$). Finora sono disponibili dati clinici solo sulla chirurgia dell'anca.

Effetti farmacodinamici

Le proprietà anticoagulanti della desirudina sono comprovate dalla sua capacità di prolungare il tempo di coagulazione del plasma umano o di ratto, sia esso indotto direttamente (tempo di trombina) o per via intrinseca (aPTT) o estrinseca (PT). La desirudina non ha attività profibrinolitica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo medio di assorbimento della desirudina s.c. è di 4,1 o 4,5 o 5,4 ore con dosi rispettivamente di 0,1 o 0,3 o 0,5 mg/kg (media generale = 4,6 ore). L'assorbimento è completo, sulla base dei valori medi dell'area sotto la curva (AUC).

Dopo la somministrazione di singole dosi s.c. di 0,1-0,75 mg/kg, le concentrazioni plasmatiche di desirudina aumentavano rapidamente, raggiungendo livelli massimi (C_{max}) in un intervallo di tempo compreso tra 1 e 3 ore. Sia i valori di C_{max} che i valori di AUC sono proporzionali alla dose.

Distribuzione

La desirudina si distribuisce nello spazio extracellulare con un volume di distribuzione allo steady state di 0,25 l/kg, indipendentemente dalla dose.

Metabolismo ed eliminazione

La scomparsa della desirudina dal plasma è rapida nella prima fase, in quanto il 90% circa di una dose somministrata mediante bolo endovenoso (e.v.) scompare dalla circolazione entro 2 ore dall'iniezione. Segue poi una fase di eliminazione terminale più lenta, con un'emivita media di eliminazione finale, indipendente dalla dose, compresa tra 2 e 3 ore. I tempi medi di permanenza dopo somministrazione e.v. e s.c. sono rispettivamente di 1,7-2 ore e 6-7 ore.

L'escrezione totale urinaria della desirudina immodificata è pari al 40-50% della dose somministrata. I metaboliti privi di uno o due aminoacidi C-terminali rappresentano una parte minima del materiale recuperato dall'urina (<7 %). I dati ricavati *in vitro* ed *in vivo* dalla sperimentazione animale indicano che la desirudina è eliminata e metabolizzata prevalentemente a livello renale. L'eliminazione epatica della desirudina o del complesso trombina-desirudina non sembra essere significativa.

È stato riscontrato che la clearance totale della desirudina si trovava nello stesso intervallo sia dopo somministrazione s.c. che i.v. (ca. 1,95-2,20 ml/min/kg) ed era indipendente dalla dose. Le clearance totale e renale della desirudina sono lievemente ridotte nei soggetti anziani rispetto ai volontari giovani. Si può considerare poco probabile che questa riduzione assuma rilevanza clinica e che richieda quindi una riduzione del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia riproduttiva condotti sugli animali hanno rilevato che la desirudina è teratogena e provoca modificazioni comprendenti *spina bifida* nel coniglio ed onfalocele nel ratto. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: magnesio cloruro
 sodio idrossido
Solvente: mannitolo (E 421)
 acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero essere superiori a 24 ore a una temperatura di 2-8°C, se la ricostituzione è avvenuta in condizioni asettiche, controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 mg di polvere in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) ricoperto da una pellicola (fluoropolimeri) sulla parte rivolta verso il farmaco e 0,5 ml di solvente in una fiala (vetro di tipo I).

Confezione da 1, 2 o da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per preparare la soluzione acquosa ricostituita, in condizioni asettiche, aggiungere al flaconcino contenente la polvere per soluzione iniettabile 0,5 ml del solvente a base di mannitolo annesso alla confezione. Il principio attivo si discioglie rapidamente, con una leggera agitazione, e produce una soluzione trasparente.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata il più presto possibile (vedere paragrafo 6.3 sopra).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Non utilizzare flaconcini di soluzione ricostituita contenenti particelle visibili.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/043/001 2 flaconcini/2 fiale solvente
EU/1/97/043/002 10 flaconcini/10 fiale solvente
EU/1/97/043/003 1 flaconcino/1 fiala solvente

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 luglio 1997
Data dell'ultimo rinnovo: 9 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentata nel Modulo 1.8.1 della autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONE DI CARTONE: 2 FLACONCINI (15 mg/flaconcino) + 2 FIALE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Revasc 15 mg/0,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Desirudina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 15 mg di desirudina con 18.000 ATU/mg corrispondenti a circa 270.000 ATU per flaconcino.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: magnesio cloruro, sodio idrossido
Solvente: mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
15 mg di polvere in un flaconcino e 0,5 ml di solvente in una fiala

Confezione da 2

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire la soluzione immediatamente prima dell'uso con il solvente accluso. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Dopo ricostituzione, si raccomanda un utilizzo immediato del prodotto. È stata comunque dimostrata la stabilità del prodotto in uso per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

Tenere il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/043/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONE DI CARTONE: 10 FLACONCINI (15 mg/flaconcino) + 10 FIALE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Revasc 15 mg/0,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Desirudina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 15 mg di desirudina con 18.000 ATU/mg corrispondenti a circa 270.000 ATU per flaconcino.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: magnesio cloruro, sodio idrossido
Solvente: mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
15 mg di polvere in un flaconcino e 0,5 ml di solvente in una fiala

Confezione da 10

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire la soluzione immediatamente prima dell'uso con il solvente accluso. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Dopo ricostituzione, si raccomanda un utilizzo immediato. È stata comunque dimostrata una stabilità del prodotto in uso per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

Tenere il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/97/043/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CONFEZIONE DI CARTONE: 1 FLACONCINO (15 mg/flaconcino) + 1 FIALA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Revasc 15 mg/0,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Desirudina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 15 mg di desirudina con 18.000 ATU/mg corrispondenti a circa 270.000 ATU per flaconcino.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: magnesio cloruro, sodio idrossido
Solvente: mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
15 mg di polvere in un flaconcino e 0,5 ml di solvente in una fiala

Confezione da 1

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire la soluzione immediatamente prima dell'uso con il solvente accluso. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Dopo ricostituzione, si raccomanda un utilizzo immediato del prodotto. È stata comunque dimostrata la stabilità del prodotto in uso per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

Tenere il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/97/043/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO: 15 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Revasc 15 mg/0,5 ml
Polvere per soluzione iniettabile
Desirudina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

15 mg di desirudina.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FIALA: 0,5 ml SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Revasc: 15 mg/0,5 ml
Solvente per uso parenterale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili con 3% (p/v) di mannitolo

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Revasc 15 mg/0,5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Desirudina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o l'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Revasc e a che cosa serve
2. Prima di usare Revasc
3. Come usare Revasc
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Revasc
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È REVASC E A CHE COSA SERVE

La denominazione comune del principio attivo contenuto in Revasc è desirudina. La desirudina è un prodotto da DNA ricombinante derivato da cellule di lievito. La desirudina appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati anticoagulanti, che prevengono la formazione di coaguli nei vasi sanguigni.

Revasc si usa per prevenire la coagulazione del sangue dopo un intervento chirurgico di sostituzione dell'anca o del ginocchio, in quanto si possono formare pericolosi coaguli di sangue nei vasi sanguigni delle gambe. Il farmaco viene spesso somministrato per parecchi giorni dopo l'operazione, in quanto è più probabile che i coaguli si formino quando si è immobilizzati a letto.

2. PRIMA DI USARE REVASC

Non usi Revasc

- se è allergico (ipersensibile) all'irudina naturale o sintetica, compresa la desirudina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Revasc
- se ha forti emorragie o gravi disturbi della coagulazione (ad es. emofilia)
- se ha gravi malattie renali o del fegato
- se ha infezioni cardiache
- se ha ipertensione arteriosa non controllabile
- se è in gravidanza.

Faccia attenzione con Revasc soprattutto

Informi il medico in caso di probabilità di aumentato rischio di emorragie, possibile se lei ha o ha avuto:

- disturbi della coagulazione noti o precedenti familiari di disturbi della coagulazione
- ulcere allo stomaco o qualsiasi altro problema di sanguinamento dell'intestino
- anamnesi di precedente evento cerebrovascolare, o sanguinamento cerebrale o oculare

- operazioni recenti (compresa la chirurgia dentale), specialmente biopsie o punture di un vaso sanguigno nell'ultimo mese
- una breve carenza di apporto sanguigno ad una parte del cervello negli ultimi 6 mesi
- storia di sanguinamenti intestinali o polmonari negli ultimi tre mesi.

Il rischio di emorragia può essere aumentato anche in caso di:

- parto recente, cadute, traumi al corpo od alla testa;
- assunzione contemporanea di altre medicine, specialmente anticoagulanti (vedere qui di seguito).

Nei casi sopra riportati, il medico o l'infermiere controlleranno l'attività di coagulazione del sangue e potranno, di conseguenza, variare la dose di farmaco o lo schema di somministrazione.

È possibile una sensibilità crociata con altre specialità a base di irudina. Lei dovrebbe informare il suo medico qualora avesse assunto in precedenza Revasc, irudina o un analogo dell'irudina.

Bambini

Non esiste esperienza clinica con Revasc nei bambini.

Assunzione di Revasc con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Potrebbe essere necessario modificare le dosi, osservare altre precauzioni o, in alcuni casi, interrompere la somministrazione di uno dei farmaci. Ciò vale sia per i farmaci prescritti dal medico, sia per quelli che possono essere acquistati senza ricetta medica ed in particolare per:

- farmaci impiegati per prevenire la coagulazione del sangue (warfarin, eparina e dicumarolo);
- farmaci che influenzano la funzione delle piastrine (particelle del sangue coinvolte nella coagulazione), ad es. acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti prodotti medicinali utilizzati per alleviare dolore e febbre non elevata, ed altri farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Gravidanza e allattamento

Revasc non deve essere somministrato in gravidanza. Revasc può causare gravi danni al bambino. È quindi importante informare il medico nel caso di una gravidanza in atto o programmata. Se è una donna in età fertile, è possibile che il medico effettui l'apposito test per accertarsi che lei non sia in gravidanza.

È consigliabile non allattare durante il trattamento.

3. COME USARE REVASC

Le verrà somministrato Revasc come iniezione sotto la cute.

La somministrazione avviene mediante iniezione sottocutanea, preferibilmente a livello addominale. Le iniezioni devono essere praticate alternando almeno 4 siti diversi, a rotazione. La prima iniezione va iniziata 5-15 minuti prima dell'intervento chirurgico, ma dopo induzione del blocco anestetico regionale, se effettuato. In fase postoperatoria, il trattamento viene poi continuato somministrando desirudina 2 volte al giorno per 9-12 giorni al massimo, oppure fino a completa mobilità del paziente, laddove essa si verifichi prima. Attualmente non è disponibile un'esperienza clinica che supporti l'uso di Revasc oltre i 12 giorni.

Dosaggio usuale

Prenda sempre Revasc seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è di 15 mg, iniettati 2 volte al giorno per 9-12 giorni al massimo. La prima iniezione sarà effettuata 5-15 minuti prima dell'intervento chirurgico. Se sarà necessaria una terapia per più di 12 giorni, il medico potrà sostituire questo farmaco con un altro simile.

In caso di malattie renali od epatiche, il medico o l'infermiere controlleranno le caratteristiche di coagulazione del sangue e potranno, di conseguenza, modificare il dosaggio o lo schema di somministrazione.

In caso di sovradosaggio

Il sovradosaggio di Revasc può provocare sanguinamenti. In tali casi si deve sospendere la somministrazione di Revasc e trattare adeguatamente l'emorragia.

In caso di omissione di una dose

Nel caso in cui non sia stata somministrata una dose di questo farmaco, occorre provvedere appena possibile. Se è quasi il tempo della dose successiva, deve tralasciare la dose dimenticata e andare al normale schema di somministrazione. Non si deve raddoppiare la dose.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Revasc può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni degli effetti indesiderati possono essere simili alle conseguenze dell'intervento chirurgico. L'effetto indesiderato più probabile è il sanguinamento.

Informi appena possibile il medico o l'infermiere nel caso in cui si manifesti uno dei seguenti effetti indesiderati, alcuni dei quali possono essere confusi con gli effetti conseguenti all'intervento chirurgico:

Effetti indesiderati comuni (è probabile che riguardino tra 1 paziente su 10 e 1 paziente su 100): Stanchezza o debolezza (anemia) insolite, nausea, secrezione di liquido dalla ferita, bassa pressione del sangue, febbre, infiammazione delle vene talvolta accompagnata da coaguli, noduli nel sito di iniezione, lividi, gonfiore alle gambe causato da ritenzione di liquidi, reazioni allergiche non fatali.

Effetti indesiderati non comuni (è probabile che riguardino tra 1 paziente su 100 e 1 paziente su 1000):

Aumento degli enzimi epatici, capogiri, sonnolenza, confusione, sensazione di affanno, vomito (con o senza sangue), stipsi, sangue nelle urine, difficoltà nell'urinare, rash, prurito (orticaria), bassi livelli di potassio nel sangue, bruciore nell'urinare e aumento dello stimolo a urinare, lenta cicatrizzazione delle ferite, sanguinamento dal naso, ipertensione, dolore (incluso dolore alle gambe, allo stomaco e/o al torace).

Effetti indesiderati rari (è probabile che riguardino tra 1 paziente su 1.000 e 1 paziente su 10.000): Sono stati rilevati anticorpi anti-irudina in seguito a riesposizione.

Sono stati riportati casi isolati di emorragia fatale.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

5. COME CONSERVARE REVASC

Tenere Revasc fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Revasc dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere il flaconcino e la fiala nell'imballaggio esterno.

Dopo ricostituzione, si raccomanda un utilizzo immediato. È stata comunque dimostrata una stabilità del prodotto in uso per 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero).

Non usi Revasc se nota che la soluzione per iniezione contiene particelle visibili.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Revasc

Il principio attivo è desirudina (15 mg/0,5 ml polvere).

Gli eccipienti contenuti nella polvere sono magnesio cloruro e sodio idrossido. Gli eccipienti contenuti nel solvente sono mannitolo e acqua.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Revasc

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,5 ml, vale a dire che è essenzialmente "privo di sodio".

Descrizione dell'aspetto di Revasc e contenuto della confezione

Revasc è composto da un flaconcino contenente una polvere bianca e da una fiala contenente un solvente per soluzione iniettabile trasparente e incolore.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino e 1 fiala in una confezione
2 flaconcini e 2 fiale in una confezione
10 flaconcini e 10 fiale in una confezione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Regno Unito

Il produttore è:

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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Medicinale non più autorizzato