

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revasc 15 mg/0,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 15 mg desirudine.

Na reconstitutie bevat één injectieflacon 15 mg** desirudine per 0,5 ml.

Desirudine bestaat uit een polypeptide met enkelvoudige keten van 65 aminozuurresten en 3 disulfidebruggen.

* recombinant DNA product verkregen uit gistcellen.

** overeenkomend met ongeveer 270.000 antitrombine-eenheden (ATE) of 18.000 ATE per mg desirudine volgens de Tweede Internationale Standaard van de WHO voor alfa-trombine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit poeder en transparant, kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van diep veneuze trombose bij patiënten die een geplande vervangende heup- of knie-operatie ondergaan

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Revasc dient te worden gestart onder begeleiding van een arts die ervaring heeft met stollingsafwijkingen. Zie instructies voor het bereiden van Revasc in rubriek 6.6.

Volwassenen en bejaarde patiënten

De aanbevolen dosis is tweemaal daags 15 mg. De eerste injectie moet binnen 5 tot 15 minuten voor de operatie gegeven te worden, maar na inductie van eventuele regionale geleidingsanesthesie. De behandeling met desirudine wordt post-operatief tweemaal daags gedurende 9 dagen tot maximaal 12 dagen voortgezet, of totdat de patiënt volledig ambulant is, indien deze situatie zich eerder voordoet. Momenteel bestaat er geen klinische ervaring, die het gebruik van desirudine gedurende meer dan 12 dagen rechtvaardigt.

De toediening geschiedt per subcutane injectie, bij voorkeur abdominaal. De injecties dienen afwisselend op minstens vier verschillende plaatsen te worden gegeven.

Kinderen

Er is geen ervaring bij kinderen.

Patiënten met gestoorde nierfunctie

Desirudine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 30 ml/min, overeenkomend met een serumcreatinine van > 2,5 mg/dl of 221 µmol/l;

zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring tussen 31 en 90 ml/min; (zie rubriek 4.4) dient de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) regelmatig te worden gecontroleerd.

Patiënten met gestoorde leverfunctie

Desirudine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een milde tot matig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4) wordt een regelmatige aPTT controle aangeraden.

4.3 Contra-indicaties

Desirudine is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- bij patiënten met een actieve bloeding en/of irreversibele stollingsafwijkingen
- bij ernstig gestoorde nier- en leverfunctie
- gedurende de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- bij patiënten met ernstige ongecontroleerde hypertensie en subacute bacteriële endocarditis

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Anafylaxie: Revasc kan allergische reacties inclusief anafylaxie en shock (zie rubriek 4.8) veroorzaken. Fatale anafylactische reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die herhaald blootgesteld zijn aan hirudinen in een tweede of volgende behandeling. Hoewel er geen fatale reacties zijn gemeld met desirudine, dienen, alvorens te besluiten een patiënt opnieuw bloot te stellen aan Revasc, alternatieve behandelingsmogelijkheden overwogen te worden. Aangezien deze reacties immuno gemoduleerd zijn, kunnen patiënten met een eerdere blootstelling aan hirudine of hirudine analogen een verhoogd risico hebben. Start van de behandeling met Revasc dient alleen te worden ondernomen indien medische assistentie snel beschikbaar is en wanneer men beschikt over medicatie voor de behandeling van anafylactische reacties. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat zij Revasc hebben gekregen.

Desirudine mag niet per intramusculaire injectie toegediend worden wegens de kans op een lokaal hematoom.

Desirudine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij aandoeningen met een verhoogde kans op bloedingen, zoals grote chirurgische ingrepen, biopsie of aanprikken van een niet dicht te drukken vat binnen de afgelopen maand; een eerder doorgemaakte hersenbloeding, intracranieel of oculaire bloeding inclusief diabetische (hemorragische) retinopathie; een cerebrale ischemische aanval binnen de laatste 6 maanden, een bekende stoornis in de bloedstolling (congenitaal of verworven, bijv. hemofilie, leveraandoening) of een gastro-intestinale of pulmonale bloeding in de anamnese binnen de laatste 3 maanden.

Voorzorgsmaatregelen

Indien desirudine wordt toegediend aan patiënten met een verhoogde kans op bloedingscomplicaties, met een milde tot matige leverdisfunctie en/of een milde tot matige gestoorde nierfunctie, dient de aPTT regelmatig te worden gecontroleerd en de aPTT piekwaarde mag niet hoger zijn dan twee maal de controlewaarde. Indien nodig dient de behandeling met desirudine onderbroken te worden tot de aPTT lager is dan twee maal de controlewaarde. De behandeling kan dan weer hervat worden met een verlaagde dosering.

Desirudine moet met zorg worden gebruikt bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia en/of plaatjesremmers en/of niet steroïdale ontstekingsremmende middelen. Er wordt geadviseerd om

op verschijnselen van bloeding te controleren (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van desirudine en trombolitica en ticlopidine is niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie.

Het antistollings-effect van desirudine is slecht reversibel. aPTT spiegels kunnen echter verlaagd worden door intraveneuze toediening van DDAVP (desmopressine).

Laboratorium tests: de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) dient gecontroleerd te worden bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen en/of nier- of leverinsufficiëntie. aPTT piekwaarden dienen niet hoger te zijn dan twee maal de controlewaarde. Indien nodig, dient de behandeling met desirudine onderbroken te worden tot de aPTT waarde lager is dan twee maal de controlewaarde. De behandeling kan dan weer hervat worden met een verlaagde dosering (zie ook rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ieder geneesmiddel dat de kans op bloedingen doet toenemen, dient voor het starten van de desirudine-behandeling gestopt te worden. Als gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden dient er zorgvuldige klinische en laboratoriumcontrole uitgevoerd te worden (zie rubriek 4.4).

Tijdens profylaxe wordt gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met heparinen (niet-gefractioneerde heparinen en heparinen met een laag molecuulgewicht) en dextranen ontraden. De effecten van desirudine en niet-gefractioneerde heparinen op verlenging van de aPTT zijn additief gebleken (zie rubriek 4.4).

Zoals met andere anticoagulantia dient desirudine met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die invloed uitoefenen op de plaatjesfunctie. Deze geneesmiddelen omvatten acetylsalicylzuur, ticlopidine en clopidogrel, glycoproteïne IIb / IIIa antagonisten (abciximab, eptifibatide, tirofiban) en iloprost.

Als een patiënt is overgegaan van orale anticoagulantia op behandeling met desirudine of van desirudine op orale anticoagulantia, dient de anticoagulerende activiteit zorgvuldig gecontroleerd te worden met de geschikte methode. Deze activiteit dient meegenomen te worden met de algehele coagulatiestatus van de patiënt gedurende de overgang (zie rubriek 4.2).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van desirudine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Revasc is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Het is onbekend of desirudine in menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Lacterende moeders moet echter geadviseerd worden borstvoeding te vermijden of alternatieve geneesmiddelen te gebruiken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Revasc heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerde klinische studies, waarbij desirudine 15 mg tweemaal daags en een standaard dosis van ongefractioneerde heparine onderzocht werden, verklaren het karakter van een heupoperatie en het werkingsmechanisme van de twee bestudeerde geneesmiddelen de meeste bijwerkingen die zijn gemeld. Zoals met andere anticoagulantia, is bloeding de meest voorkomende bijwerking.

De volgende gerelateerde bijwerkingen zijn hieronder beschreven per orgaansysteem en binnen iedere frequentiegroepering, bijwerkingen worden gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst: vaak: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$).

Onderzoeken

Soms: Verhoging van serumtransaminasen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, slapeloosheid, verwardheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Soms: hematemese, braken, obstipatie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: hematurie, urineretentie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: uitslag, urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hypokaliëmie

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: urineweginfectie, cystitis

Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak: wondsecretie

Soms: gestoorde wondgenezing

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, diepe tromboflebitis

Soms: epistaxis, hypertensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: koorts, zwelling op de plaats van injectie, hematoom, oedeem in de benen

Soms: pijn in de benen, pijn, abdominale pijn en pijn op de borst

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: Allergische reacties zijn in dezelfde verhouding (1,6 %) gerapporteerd bij de met desirudine (N = 2.367) of de met niet-gefractioneerde heparine (N = 1.134) behandelde patiënten in de klinische studies, ongeacht de oorzakelijkheid.

Zelden: Hirudine antilichamen zijn waargenomen bij hernieuwde blootstelling aan desirudine in klinische studies

Bijwerkingen die onafhankelijk van een relatie met het onderzochte middel zijn gerapporteerd bij klinische studies waren gevallen van bloeding, oligurie, hyperpyrexie en gewichtsontwrichting.

In post marketing surveillance studies zijn zeldzame meldingen van ernstige bloedingen, waarvan sommige fataal; en zeldzame meldingen van niet-fatale, anafylactische of anafylactoïde reacties leidend tot shock ontvangen.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen antidotum voor desirudine. Overdosering met desirudine zou tot bloedingscomplicaties kunnen leiden. In zulke gevallen dient de toediening van desirudine te worden gestaakt. Zo nodig, kunnen plasmavervangingsmiddelen en/of een bloedtransfusie worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische categorie: Anticoagulantia, ATC-code: B01AE01

Werkingsmechanisme

Desirudine is een uitermate krachtige en selectieve remmer van vrij circulerend en stolselgebonden trombine. Een gemiddelde piek APTT verlenging van ongeveer 1,4 maal de uitgangswaarde wordt waargenomen na een subcutane injectie van 15 mg desirudine tweemaal per dag. Bij therapeutische serumconcentraties heeft het geen effect op andere enzymen van het hemostatische systeem, zoals factor IXa, factor Xa, kallikreïne, plasmine, tPA of geactiveerde proteïne C. Bovendien toont het geen enkel effect op andere serine proteasen, zoals de spijsverteringsenzymen trypsine en chymotrypsine, of op de complement-activatie via de klassieke of de alternatieve route.

Bij twee vergelijkende dubbelblinde klinische studies, bleek het totaal aantal voorgekomen trombo-embolische verschijnselen bij patiënten behandeld met desirudine tweemaal daags 15 mg subcutaan (N=370) de helft te zijn van het aantal voorgekomen trombo-embolische verschijnselen bij patiënten behandeld met een standaarddosis niet-gefractioneerd heparine (N=396) ($p < 0,0001$). Het aantal proximale diepe veneuze tromboses was slechts een vijfde van de hoeveelheid waargenomen bij gebruik van heparine ($p < 0,0001$). Tot heden zijn er alleen klinische gegevens beschikbaar bij heupoperaties.

Farmacodynamische effecten

De anticoagulatieve werking van desirudine blijkt uit het vermogen tot verlenging van de stollingstijd in plasma bij de mens en bij de rat, onafhankelijk hoe deze tot stand komt: hetzij direct (trombinetijd), hetzij via de intrinsieke (aPTT) of extrinsieke (PTT) route. Desirudine heeft geen profibrinolytische werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde absorptietijd van subcutaan desirudine is 4,1, 4,5 en 5,4 uur voor doseringen van respectievelijk 0,1, 0,3 en 0,5 mg/kg (totaal gemiddelde = 4,6 uur). Of absorptie compleet is, wordt bepaald aan de hand het gemiddelde oppervlak onder de curve (AUC).

De plasmaconcentraties van desirudine stegen na toediening van enkelvoudige subcutane doses à 0,1 - 0,75 mg/kg tussen 1 - 3 uur snel naar hun maximum spiegels (C_{max}). Zowel de C_{max} - als de AUC-waarden zijn evenredig met de dosis.

Verdeling

Desirudine wordt in de extracellulaire ruimte verdeeld met een verdelingsvolume van 0,25 l/kg (steady-state), onafhankelijk van de dosis.

Metabolisme en eliminatie

Desirudine verdwijnt in de eerste fase snel uit het plasma waarvan ongeveer 90 % van een intraveneuze (IV) bolus dosis binnen 2 uur na injectie uit de circulatie verdwijnt. Hierop volgt een langzamere terminale eliminatiefase met een van de dosis onafhankelijke gemiddelde terminale eliminatie halfwaardetijd van 2 tot 3 uur. De gemiddelde verblijfstijden zijn 1,7 - 2 uur en 6 - 7 uur na intraveneuze, respectievelijk subcutane toediening.

De totale excretie van onveranderd desirudine via de urine bedraagt 40 - 50 % van de toegediende dosis. Een geringer deel (< 7 %) van in de urine teruggevonden materiaal bestaat uit metaboliëten, die één of twee C-terminale aminozuren missen. *In vitro*- en bij dieren *in vivo* verzamelde gegevens wijzen uit, dat desirudine grotendeels door de nier wordt gemetaboliseerd en geëlimineerd. De eliminatie van desirudine of van het trombine-desirudinecomplex door de lever blijkt niet significant te zijn.

De totale desirudineklaring was in dezelfde orde van grootte bevonden na of een subcutane of een intraveneuze toediening (ca. 1,95-2,20 ml/min/kg) en was van de dosis afhankelijk. De totale en de renale klaring van desirudine is lichtelijk gereduceerd bij oudere mensen in vergelijking met jonge vrijwilligers. Deze vermindering kan beschouwd worden als niet klinisch significant, waardoor dosisreductie niet nodig is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit toxicologische reproductiestudies bij dieren bleek dat desirudine teratogeen werkt met veranderingen bestaande uit *spina bifida* bij konijnen en omfalokelie bij ratten. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:	magnesiumchloride natriumhydroxide
Oplosmiddel:	mannitol (E 421) water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C wanneer reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

Bewaar de injectieflacon en ampul in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht
Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 mg poeder in een injectieflacon (Type I glas) met stop (butylrubber) bedekt met een coating (fluoropolymeer) aan de productzijde en 0,5 ml oplosmiddel in een ampul (Type I glas).

Verpakkingsgrootte 1, 2 of 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om de waterige oplossing te reconstitueren, wordt 0,5 ml van de bijgeleverde ampul met mannitol-oplosmiddel onder aseptische omstandigheden aan het flesje met de droge stof toegevoegd. De actieve substantie is door zacht schudden snel weer te dispergeren, waarbij een transparante oplossing wordt geproduceerd.

De gereconstitueerde oplossing dient zo snel mogelijk gebruikt te worden (zie rubriek 6.3 hierboven).

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruik geen gereconstitueerde oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/043/001 2 injectieflacons/2 ampullen met oplosmiddel
EU/1/97/043/002 10 injectieflacons/10 ampullen met oplosmiddel
EU/1/97/043/003 1 injectieflacon/1 ampul met oplosmiddel

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening: 9 juli 1997
Datum van meest recente hernieuwing: 9 juli 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER
VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in Module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS: VOOR 2 INJECTIEFLACONS (15 mg/injectieflacon) EN 2 AMPULLEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Revasc 15 mg/0,5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Desirudine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere injectieflacon bevat 15 mg desirudine met 18.000 ATE/mg overeenkomend met ongeveer 270.000 ATE per injectieflacon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: magnesiumchloride, natriumhydroxide
Oplosmiddel: mannitol, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
15 mg poeder in een injectieflacon en 0,5 ml oplosmiddel in een ampul

Verpakking van 2

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Reconstitueer direct voor gebruik met het bijgeleverd oplosmiddel. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Alleen voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie wordt direct gebruik aanbevolen. Echter de houdbaarheid in gebruik is aangetoond voor 24 uur mits bewaard tussen 2 °C en 8 °C (in een koelkast).

Bewaar de injectieflacon en ampul in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/043/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS: VOOR 10 INJECTIEFLACONS 15 mg/injectieflacon EN 10 AMPULLEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Revasc 15 mg/0,5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Desirudine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere injectieflacon bevat 15 mg desirudine met 18.000 ATE/mg overeenkomend met ongeveer 270.000 ATE per injectieflacon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: magnesiumchloride, natriumhydroxide
Oplosmiddel: mannitol, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
15 mg poeder in een injectieflacon en 0,5 ml oplosmiddel in een ampul

Verpakking van 10

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Reconstitueer direct voor gebruik met het bijgeleverde oplosmiddel. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Alleen voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie wordt direct gebruik aanbevolen. Echter de houdbaarheid in gebruik is aangetoond voor 24 uur mits bewaard tussen 2 °C en 8 °C (in een koelkast).

Bewaar de injectieflacon en ampul in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/043/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS: VOOR 1 INJECTIEFLACON (15 mg/injectieflacon) EN 1 AMPUL****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Revasc 15 mg/0,5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Desirudine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere injectieflacon bevat 15 mg desirudine met 18.000 ATE/mg overeenkomend met ongeveer 270.000 ATE per injectieflacon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: magnesiumchloride, natriumhydroxide
Oplosmiddel: mannitol, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
15 mg poeder in een injectieflacon en 0,5 ml oplosmiddel in een ampul

Verpakking van 1

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Reconstitueer direct voor gebruik met het bijgeleverde oplosmiddel. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Alleen voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie wordt direct gebruik aanbevolen. Echter de houdbaarheid in gebruik is aangetoond voor 24 uur mits bewaard tussen 2 °C en 8 °C (in een koelkast).

Bewaar de injectieflacon en ampul in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/043/003

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON : 15 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Revasc 15 mg/0,5 ml
Poeder voor injectie
Desirudine
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

15 mg desirudine

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL : 0,5 ml OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Revasc: 15 mg/0,5 ml
Oplosmiddel voor parenteraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml water voor injecties met 3% (g/v) mannitol

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Revasc 15 mg/0,5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Desirudine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Revasc en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u Revasc gebruikt
3. Hoe wordt Revasc gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Revasc?
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS REVASC EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

De algemene naam van het werkzame bestanddeel in Revasc is desirudine. Desirudine is een recombinant DNA product verkregen uit gistcellen.

Desirudine behoort tot een groep geneesmiddelen die anticoagulantia genoemd worden. Deze geneesmiddelen voorkomen dat er zich bloedstolsels vormen in de bloedvaten.

Revasc wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen na heup- en knie-operaties, omdat schadelijke bloedstolsels kunnen ontstaan in de aderen van de benen. Het wordt vaak gedurende een aantal dagen na operaties gebruikt, omdat bloedstolsels meestal tijdens bedrust gevormd worden.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U REVASC GEBRUIKT?

Gebruik Revasc niet

- als u overgevoelig (allergisch) bent voor natuurlijk of synthetisch hirudine voor desirudine of voor één van de andere bestanddelen van Revasc
- als u aan bloedingen lijdt, of als u lijdt aan een ernstige bloedstollingstoornis (bijv. hemofilie)
- als u een ernstige nier- of leveraandoening heeft
- als u een hartinfectie hebt
- als u een niet of onvoldoende behandelde hoge bloeddruk hebt
- als u zwanger bent.

Wees extra voorzichtig met Revasc

Zorg dat uw arts ervan weet indien u waarschijnlijk een verhoogde kans op bloedingen heeft, wat het geval kan zijn als u lijdt of heeft geleden aan:

- bloedstollingstoornissen of een familiegeschiedenis heeft met bloedstollingstoornissen
- maagzweren of darmziekten waarbij bloedingen optreden
- een beroerte of een bloeding in de hersenen of het oog
- een recente operatie (inclusief tandheelkundige ingrepen) in het bijzonder, of een biopsie of het aanprikken van een bloedvat binnen de laatste maand

- een kortdurend tekort aan bloedtoevoer in een gedeelte van de hersenen binnen de laatste zes maanden
- bloeding in darmen of de longen binnen de laatste drie maanden

Uw risico van een bloeding kan ook verhoogd zijn:

- als u kortgeleden bevallen bent, een val heeft gemaakt, of een klap tegen het hoofd of lichaam heeft gehad
- als u al andere medicijnen gebruikt, in het bijzonder bloedverdünnende middelen (zie hieronder)

Wanneer een van het hierboven genoemde op u van toepassing is, zal de arts of verpleegkundige uw bloed op bloedstollingactiviteit regelmatig controleren en kan uw dosis of doseringsschema overeenkomstig worden aangepast.

Kruisovergevoeligheid met andere hirudinen is mogelijk. U dient uw arts te informeren als u eerder Revasc, hirudine of een hirudine analoog heeft gebruikt.

Kinderen

Er is geen ervaring met Revasc bij kinderen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Het kan nodig zijn de dosering aan te passen, andere voorzorgen te nemen, of in sommige gevallen het gebruik van een geneesmiddel te staken. Dit geldt zowel voor geneesmiddelen die alleen op recept verkrijgbaar zijn als voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt kopen, in het bijzonder:

- geneesmiddelen ter voorkoming van bloedstolling (warfarine, heparine, dicoumarol);
- geneesmiddelen die de functie van de bloedplaatjes (deeltjes in het bloed die bij de bloedstolling betrokken zijn) beïnvloeden, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, een stof aanwezig in meerdere geneesmiddelen gebruikt ter verlichting van pijn en het verlagen van koorts, en andere niet-steroïde ontstekingsremmende middelen;

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Revasc niet gebruiken als u zwanger bent. Revasc kan uw baby ernstige schade toebrengen. Daarom is het belangrijk om uw arts in te lichten als u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Wanneer u in de vruchtbare leeftijd bent, kan uw arts een zwangerschapstest bij u doen om zwangerschap uit te sluiten.

Het is raadzaam gedurende de behandeling geen borstvoeding te geven.

3. HOE WORDT REVASC GEBRUIKT?

Revasc wordt u per injectie onder de huid toegediend.

Toediening is per subcutane injectie, bij voorkeur abdominaal. De injecties dienen afwisselend op minstens vier verschillende plaatsen te worden gegeven. De eerste injectie dient binnen 5 tot 15 minuten voor de operatie gegeven te worden, maar na de inductie van eventuele regionale geleidingsanesthesie. De behandeling met desirudine wordt postoperatief tweemaal daags gedurende 9 tot maximaal 12 dagen voortgezet, of totdat de patiënt volledig mobiel is, als deze situatie zich eerder voordoet. Op het ogenblik bestaat er geen klinische ervaring, die het gebruik van Revasc gedurende meer dan 12 dagen rechtvaardigt

Gebruikelijke dosering

Gebruik Revasc altijd precies volgens instructie van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is 15 mg tweemaal daags in te spuiten gedurende 9 dagen tot maximaal 12 dagen in te spuiten. De eerste injectie wordt u binnen 5 tot 15 minuten voor de operatie gegeven. Wanneer u gedurende meer dan 12 dagen behandeld moet worden kan de arts u overzetten op een ander gelijksoortig geneesmiddel.

Als u een nier- of leveraandoening heeft, zal de arts of verpleegkundige uw bloed op bloedstollingactiviteit regelmatig controleren en kan uw dosis of het doseringsschema overeenkomstig worden aangepast.

Wat u moet doen als u meer van Revasc heeft ontvangen dan u zou mogen

Overdosering met Revasc kan leiden tot bloedingen. Als dit gebeurt, wordt de toediening van Revasc gestopt en wordt een behandeling van de bloeding ingesteld.

Als een dosis is gemist

Als een dosis van dit geneesmiddel wordt gemist, dient u deze zo spoedig mogelijk alsnog te ontvangen. Als het bijna tijd voor de volgende dosis is, slaat u de gemiste dosis over en gaat u met het normale doseringsschema verder. De dosering mag niet verdubbeld worden.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Revasc bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Sommige van die bijwerkingen kunnen op de effecten van de operatie zelf lijken. De meest voorkomende bijwerking is bloeding.

Licht de arts of verpleegkundige zo snel mogelijk in als een van de volgende bijwerkingen optreedt, waarvan sommige met de bijwerkingen van de operatie zelf kunnen worden verward:

Vaak gemelde bijwerkingen (doet zich waarschijnlijk voor bij tussen de 1 op de 10 en 1 op de 100 patiënten):

Ongewone vermoeidheid of zwakte (anemie), misselijkheid, doorsijpelend vocht uit wonden, lage bloeddruk, koorts, aderontsteking soms met een stolsel, knobbels op injectieplekken, bloeduitstorting, opzwellen van de benen veroorzaakt door vloeistofretentie, niet-fatale allergische reacties.

Soms optredende bijwerkingen (doet zich waarschijnlijk voor bij tussen de 1 op de 100 en 1 op de 1000 patiënten):

Toename van leverenzymen, duizeligheid, slapeloosheid, verwardheid, ademloos zijn, braken (al dan niet met bloed), constipatie, bloed in uw urine, problemen met urineren, huiduitslag, jeuk (urticaria), lage kaliumspiegels in het bloed, brandend gevoel bij het plassen met ook een verhoogde urineloosingsfrequentie, trage wondgenezing, neusbloedingen, hoge bloeddruk, pijn (inclusief pijn in benen, maag en/of op de borst).

Zelden optredende bijwerkingen (doet zich waarschijnlijk voor bij tussen de 1 op de 1000 en 1 op de 10000 patiënten):

Na opnieuw blootgesteld te zijn, zijn anti-hirudine-antilichamen opgemerkt.

Geïsoleerde gevallen van fatale bloedingen zijn gemeld.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

5. HOE BEWAART U REVASC?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Revasc niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de verpakking.

Bewaren beneden 25 °C. Bewaar de injectieflacon en ampul in de buitenverpakking.

Na reconstitutie wordt direct gebruik aanbevolen. De houdbaarheid in gebruik is echter aangetoond voor 24 uur tussen 2 °C en 8 °C (in een koelkast).

Revasc mag niet gebruikt worden als u merkt dat de oplossing voor injectie zichtbare deeltjes bevat

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Revasc

Het werkzame bestanddeel is desirudine (15 mg/0,5 ml poeder).

De andere bestanddelen in het poeder zijn magnesiumchloride en natriumhydroxide. In het oplosmiddel zijn de bestanddelen mannitol en water.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Revasc

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, d.w.z. in wezen 'natrium-vrij'.

Hoe ziet Revasc er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Revasc bestaat uit een injectieflacon die een wit poeder bevat en een ampul die een transparant, kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon en 1 ampul in één pakket
2 injectieflacons en 2 ampullen in één pakket
10 injectieflacons en 10 ampullen in één pakket

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is:

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd in:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd