

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revasc 15 mg/0,5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 15 mg desyrudyny.

Po sporządzeniu roztworu jedna fiolka zawiera 15 mg** desyrudyny* w 0,5 ml.

Desyrudyna jest pojedynczym łańcuchem polipeptydowym, który składa się z 65 reszt aminokwasowych i 3 mostków dwusiarczkowych.

* produkowana metodą rekombinacji DNA w komórkach drożdży

** zgodnie z zaleceniami WHO Second International Standard dla α -trombiny odpowiada to około 270 000 jednostkom antytrombiny (ang. ATU) lub 18 000 jednostkom α -trombina na mg desyrudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały proszek i klarowny, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich u pacjentów poddawanych planowemu, operacyjnemu wszczępieniu endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Revasc należy rozpoczynać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia. Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego Revasc przedstawiono w punkcie 6.6.

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosi 15 mg dwa razy na dobę. Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać w ciągu 5 do 15 minut przed zabiegiem chirurgicznym, ale już po zastosowaniu miejscowego znieczulenia, jeżeli jest ono stosowane. Leczenie desyrudyną należy kontynuować dwa razy na dobę przez 9 do maksymalnie 12 dni lub do momentu pełnego uruchomienia pacjenta, w zależności co nastąpi pierwsze. Aktualnie brak klinicznego doświadczenia uzasadniającego stosowanie desyrudyny dłużej niż 12 dni.

Produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym, najlepiej w okolicy brzucha. Wstrzyknięcia należy wykonywać w kolejno zmieniane, przynajmniej cztery różne miejsca.

Dzieci

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Desyrudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min i stężenie kreatyniny w surowicy > 2,5 mg/dl lub 221 µmol/l; patrz punkt 4.3). Natomiast u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 31 do 90 ml/min; patrz punkt 4.4) należy kontrolować czas aktywowanej tromboplastyny częściowej (APTT).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Desyrudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4) zaleca się kontrolowanie czasu APTT.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie desyrudyny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z czynnym krwawieniem i (lub) nieodwracalnymi zaburzeniami krzepnięcia;
- z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i nerek;
- podczas ciąży (patrz punkt 4.6);
- z ciężkim niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i z podostrym bakteryjnym zapaleniem wsierdza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Reakcje anafilaktyczne: Revasc może powodować reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktyczne i wstrząs (patrz punkt 4.8). Reakcje anafilaktyczne prowadzące do zgonu obserwowano u pacjentów, u których ponownie podano hirudynę w drugim lub kolejnym kursie leczenia. Nie opisano śmiertelnych reakcji na desyrudynę zakończonych zgonem. Należy jednak rozważyć możliwość alternatywnej metody leczenia przed podjęciem decyzji o ponownym podaniu pacjentowi produktu Revasc. U pacjentów po ponownym podaniu hirudyny lub analogów hirudyny występuje zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznych, ponieważ są to reakcje o podłożu immunologicznym. Leczenie produktem Revasc, można rozpocząć wyłącznie w miejscu gdzie łatwo dostępna jest pomoc medyczna i, jeśli istnieje możliwość leczenia reakcji anafilaktycznych. Pacjentów należy poinformować, że otrzymywali produkt Revasc.

Nie należy podawać desyrudyny we wstrzyknięciu domięśniowym z powodu ryzyka wystąpienia miejscowego krwiaka.

Desyrudynę należy stosować ostrożnie w stanach zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia, takich jak: duże zabiegi chirurgiczne, biopsja lub nakłucie naczyń nieobkurczających się (w ciągu ostatniego miesiąca); udar krwotoczny w wywiadzie; krwawienie wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzgałkowe w tym retinopatia cukrzycowa (krwotoczna); udar niedokrwieny mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, skaza krwotoczna w wywiadzie (wrodzona lub nabyta np. hemofilia, choroby wątroby) lub przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub dróg oddechowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Środki ostrożności

Podając desyrudynę pacjentom ze zwiększonym ryzykiem powikłań w postaci krwawień, łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby i (lub) łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek, należy kontrolować czas APTT. U tych pacjentów maksymalna wartość APTT nie może przekraczać dwukrotnie wartości górnej granicy normy. Jeśli to konieczne, leczenie desyrudyną

należy przerwać do momentu, gdy czas APTT powróci poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy normy. Wówczas leczenie desyrudyną może być wznowione z zastosowaniem mniejszej dawki.

Desyrudynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) hamujące agregację płytek krwi i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne. Zaleca się kontrolowanie objawów, które mogą świadczyć o krwawieniu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie desyrudyny z lekami trombolitycznymi i tyklopidyną nie było badane w tej populacji pacjentów.

Działanie przeciwzakrzepowe desyrudyny jest słabo odwracalne. Jednak wartość APTT może być zmniejszona przez podaną dożylnie desmopresynę (DDAVP).

Badania laboratoryjne: U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i (lub) zaburzeniem czynności wątroby lub nerek należy kontrolować czas aktywowanej tromboplastyny częściowej (APTT). Największa wartość APTT nie powinna przekraczać dwukrotnej wartości górnej granicy normy. Jeśli to konieczne, należy przerwać leczenie desyrudyną do czasu, gdy APTT zmniejszy się poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy normy. Wówczas leczenie desyrudyną może być wznowione z zastosowaniem mniejszej dawki (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Przed rozpoczęciem leczenia desyrudyną należy zaprzestać podawania leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych leków, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta i wykonywanie badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania w profilaktyce nie zaleca się jednoczesnego podawania desyrudyny z produktami leczniczymi zawierającymi heparyny (niefrakcjonowanymi i drobnocząsteczkowymi) i dekstrany. Jednoczesne stosowanie desyrudyny i niefrakcjonowanych heparyn w celu wydłużenia czasu APTT wykazuje działanie synergistyczne (patrz punkt 4.4).

Tak jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych desyrudynę należy stosować ostrożnie jednocześnie z produktami leczniczymi wpływającymi na płytki krwi: kwas acetylosalicylowy, NLPZ, tyklopidyna, kłopidogrel, antagoniści glikoprotein IIb/IIIa (abcyksymab, eptyfibatyd, tyrofiban) oraz iloprost.

U pacjentów w trakcie zmiany leczenia z doustnych leków przeciwzakrzepowych na desyrudynę lub z desyrudyny na doustne leki przeciwzakrzepowe, należy kontynuować odpowiednimi metodami ściśle kontrolowanie działania przeciwzakrzepowego. W trakcie zmiany leczenia, działanie przeciwzakrzepowe obu leków należy uwzględnić w ocenie całkowitej krzepliwości u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania desyrudyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Revasc jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy desyrudyna jest wydzielana do mleka kobiet karmiących piersią. Jednakże matkom karmiącym powinno się zalecić przerwanie karmienia piersią lub należy zastosować u nich alternatywne leki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Revasc nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na większość działań niepożądanych opisanych w kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem desyrudyny w dawce 15 mg dwa razy na dobę i standardowej dawki niefrakcjonowanej heparyny miały wpływ rodzaj zabiegu chirurgicznego stawu biodrowego oraz mechanizm działania dwóch badanych leków. Jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, krwawienie jest najczęściej występującą reakcją niepożądaną.

Reakcje niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z układem narządowym oraz, w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$).

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, bezsenność, dezorientacja

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka-jelit

Często: nudności

Niezbyt często: wymioty krwawe, wymioty, zaparcia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: krwimocz, zatrzymanie moczu

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipokaliemia

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: sączenie się z ran

Niezbyt często: zaburzenie gojenia się ran

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył głębokich

Niezbyt często: krwawienie z nosa, nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiaki, obrzęk nóg

Niezbyt często: ból nóg, ból, ból brzucha i ból w klatce piersiowej

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje alergiczne (bez względu na przyczynę) w tych samych proporcjach (1,6%) u pacjentów leczonych desyrudyną (N=2 367) jak i leczonych niefrakcjonowaną heparyną (N=1 134).

Rzadko: W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwhirudynowe były wykrywane po ponownym podaniu desyrudyny.

Podczas badań klinicznych odnotowano następujące reakcje niepożądane bez związku z badanym produktem: przypadki krwawienia, skąpomocz, bardzo wysoką gorączkę oraz przemieszczenie stawu.

W badaniach po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono rzadkie przypadki silnych krwotoków (niektóre z nich były śmiertelne) oraz rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych niezakończonych zgonem prowadzących do wstrząsu.

4.9 Przedawkowanie

Brak antidotum dla desyrudyny. Przedawkowanie desyrudyny może być przyczyną powikłań krwotocznych. W takich przypadkach należy przerwać podawanie desyrudyny. Jeśli to konieczne można zastosować przetoczenie środka zwiększającego objętość osocza i (lub) krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwzakrzepowy. Kod ATC: B01AE01

Mechanizm działania

Desyrudyna jest bardzo silnym i wysoce selektywnym inhibitorem krążącej wolnej trombiny i związanej ze skrzepliną. Wydłużenie średniego maksymalnego czasu APTT do około 1,4-krotnej wartości początkowej obserwowano po wstrzyknięciu 15 mg desyrudyny podskórnie (sc.) dwa razy na dobę. W zakresie terapeutycznych stężeń w surowicy krwi brak wpływu na inne enzymy układu hemostatycznego, takie jak czynniki IXa, Xa, kalikreina, plazmina, tPA (tkankowy aktywator plazminogenu) lub aktywowane białko C. Ponadto produkt nie wywiera wpływu na inne proteazy serynowe, takie jak enzymy trawienne (trypsyna czy chymotrypsyna) ani na aktywację układu dopełniacza drogą klasyczną lub alternatywną.

W dwóch kontrolowanych, badaniach klinicznych z użyciem podwójnie ślepej próby częstość występowania przypadków zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych desyrudyną w dawce 15 mg podawanej podskórnie 2 razy na dobę (N = 370) była o połowę mniejsza niż u pacjentów leczonych standardową dawką niefrakcjonowanej heparyny (N = 396) ($p < 0,0001$); częstość zakrzepicy żył głębokich odcinka bliższego stanowiła tylko 1/5 częstości obserwowanej po podaniu heparyny ($p < 0,0001$). Dostępne są tylko dane kliniczne dotyczące chirurgii stawu biodrowego.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości przeciwzakrzepowe desyrudyny wykazywane są przez jej zdolność do wydłużania czasu krzepnięcia osocza krwi u ludzi lub u szczurów, aktywowanego bezpośrednio (czas trombinowy) albo w układzie wewnątrzpochodnym (APTT) lub zewnątrzpochodnym (PT - czas protrombinowy).

Desyrudyna nie wykazuje aktywności profibrynolitycznej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średni czas wchłaniania desyrudyny podanej podskórnie (sc.) w dawkach 0,1; 0,3 i 0,5 mg/kg mc. wynosi odpowiednio 4,1; 4,5 i 5,4 godziny (średnio = 4,6 godziny). Wchłanianie jest całkowite, co wynika ze średnich wartości pola pod krzywą (AUC).

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 0,1 - 0,75 mg/kg mc., stężenia desyrudyny w osoczu krwi zwiększały się szybko do wartości maksymalnych (C_{max}) między 1. a 3. godziną. Zarówno wartości C_{max} jak i AUC są proporcjonalne do dawki.

Dystrybucja

Desyrudyna przenika do przestrzeni pozakomórkowej, objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 0,25 l/kg mc. i jest niezależna od dawki.

Metabolizm i wydalanie

Stężenie desyrudyny w osoczu krwi zmniejsza się bardzo szybko. W pierwszej fazie około 90% dawki podanej we wstrzyknięciu dożylnym jest usuwane z krążenia w ciągu pierwszych 2 godzin po wstrzyknięciu. Średni okres półtrwania dla wolniejszej końcowej fazy eliminacji wynosi od 2 do 3 godzin i jest niezależny od dawki. Średni czas pozostawania produktu w organizmie po podaniu dożylnym i podskórnym wynosi odpowiednio 1,7-2 i 6-7 godzin.

40-50% podanej dawki jest wydalone z moczem w postaci nie zmienionej. Metabolity nie posiadające jednego lub dwóch C-końcowych aminokwasów są wydalone z moczem w mniejszej ilości (<7%). Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że nerki biorą największy udział w metabolizmie i wydalaniu desyrudyny. Eliminacja wątrobowa desyrudyny lub kompleksu trombina-desyrudyna wydaje się nie mieć istotnego znaczenia.

Całkowity klirens desyrudyny miał ten sam zakres zarówno po podaniu sc., jak i iv. (ok. 1,95-2,20 ml/min/kg mc.) i był niezależny od dawki. Klirens całkowity i klirens nerkowy desyrudyny jest nieznacznie zmniejszony u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. To zmniejszenie klirensu prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego, tak więc nie wymaga zmniejszenia dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu produktu na reprodukcję wykazały, że desyrudyna może działać teratogennie i powodować zmiany, takie jak *spina bifida* u królików i przepuklina pierścienia pępkowego u szczurów. Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:	magnezu chlorek sodu wodorotlenek.
Rozpuszczalnik:	mannitol (E 421) woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Uwzględniając wskazania mikrobiologiczne, produkt leczniczy należy wykorzystać bezpośrednio po otwarciu opakowania. Jeżeli produkt nie został bezzwłocznie zużyty, na użytkownika spoczywa odpowiedzialność za ustalenie okresu i warunków przechowywania przed użyciem. Zwykle zaleca się przechowywanie produktu przez nie dłużej niż 24 godz. w temperaturze 2 do 8°C, o ile roztwór przygotowano w kontrolowanych, walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

W celu ochrony przed światłem fiołkę oraz ampułkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15 mg proszku w fiołce (szkło typu I) zamkniętej korkiem (z gumy butylowej) pokrytym od wewnątrz powłoką z fluoropolimeru oraz 0,5 ml rozpuszczalnika w ampułce (szkło typu I).

Wielkości opakowań: po 1, 2 lub 10 fiołek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Aby przygotować wodny roztwór desyrudyny, należy w warunkach aseptycznych dodać 0,5 ml dołączonego mannitol jako rozpuszczalnika do fiołki zawierającej proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Substancja czynna szybko rozprasza się po delikatnym wstrząsaniu fiołką, przechodząc w klarowny roztwór.

Roztwór po sporządzeniu należy użyć tak szybko, jak to możliwe (patrz punkt 6.3 powyżej).

Wszelkie pozostałości niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Nie należy używać fiołek ze sporządzonym roztworem zawierającym widoczne cząstki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/043/001 2 fiołki/2 ampułki z rozpuszczalnikiem
EU/1/97/043/002 10 fiołek/10 ampulek z rozpuszczalnikiem
EU/1/97/043/003 1 fiołka/1 ampłka z rozpuszczalnikiem

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 1997

Data przedłużenia pozwolenia: 9 lipca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawionej w Module 1.8.1 o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: DLA 2 FIOLEK (15 mg/fiolkę) I 2 AMPULEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revasc 15 mg/0,5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Desyrudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 15 mg desyrudyny co odpowiada 18 000 jednostkom antytrombiny/mg lub około 270 000 jednostkom antytrombiny na fiolkę.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: magnezu chlorek, sodu wodorotlenek
Rozpuszczalnik: mannitol, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
15 mg proszku w fiolce i 0,5 ml rozpuszczalnika w ampulce

Opakowanie zawiera 2 fiolki i 2 ampułki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Roztwór przygotowany z użyciem dołączonego rozpuszczalnika należy użyć natychmiast. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po rozpuszczeniu zaleca się natychmiastowe użycie, jakkolwiek lek zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

W celu ochrony przed światłem fiołkę oraz ampulkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/043/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: DLA 10 FIOLEK (15 mg / fiolkę) I 10 AMPULEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revasc 15 mg/0,5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Desyrudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 15 mg desyrudyny co odpowiada 18 000 jednostkom antytrombiny/mg lub około 270 000 jednostkom antytrombiny na fiolkę.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: magnezu chlorek, sodu wodorotlenek
Rozpuszczalnik: mannitol, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
15 mg proszku w fiolce i 0,5 ml rozpuszczalnika w ampulce

Opakowanie zawiera 10 fiolek i 10 ampulek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Roztwór przygotowany z użyciem dołączonego rozpuszczalnika należy użyć natychmiast. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po rozpuszczeniu zaleca się natychmiastowe użycie, jakkolwiek lek zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

W celu ochrony przed światłem fiołkę oraz ampulkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/043/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: DLA 1 FIOŁKI (15 mg/fiolkę) I 1 AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revasc 15 mg/0,5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Desyrudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiołka zawiera 15 mg desyrudyny co odpowiada 18 000 jednostkom antytrombiny/mg lub około 270 000 jednostkom antytrombiny na fiołkę.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: magnezu chlorek, sodu wodorotlenek
Rozpuszczalnik: mannitol, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
15 mg proszku w fiołce i 0,5 ml rozpuszczalnika w ampułce

Opakowanie zawiera 1 fiołkę i 1 ampułkę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Roztwór przygotowany z użyciem dołączonego rozpuszczalnika należy użyć natychmiast. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po rozpuszczeniu zaleca się natychmiastowe użycie, jakkolwiek lek zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

W celu ochrony przed światłem fiołkę oraz ampulkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/043/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE: 15 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Revasc 15 mg/0,5 ml
Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Desyrudyna
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

15 mg desyrudyny

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁCE: 0,5 ml ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Revasc 15 mg/0,5 ml
Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml wody do wstrzykiwań z 3% (w/v) roztworem mannitolu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Revasc 15 mg/0,5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Desyrudyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ponownie ją przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub pielęgniarkę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Revasc i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Revasc
3. Jak stosować Revasc
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Revasc
6. Inne informacje

1. CO TO JEST REVASC I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Nazwą powszechnie stosowaną substancji czynnej leku Revasc jest desyrudyna. Desyrudyna jest produktem rekombinacji DNA, otrzymywanym z komórek drożdży. Desyrudyna należy do grupy leków przeciwzakrzepowych, które zapobiegają tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Revasc jest używany w profilaktyce zakrzepów krwi mogących tworzyć się w naczyniach krwionośnych nóg u pacjentów po chirurgicznym wszczępieniu endoprotezy stawu biodrowego i (lub) kolanowego. Zwykle podaje się go przez kilka dni po operacji, ponieważ najbardziej prawdopodobne jest, że zakrzepy krwi mogą tworzyć się podczas pozostawania w łóżku.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU REVASC

Kiedy nie stosować leku Revasc

- jeśli występuje uczulenie (nadwrażliwość) na naturalną lub rekombinowaną hirudynę, w tym desyrudynę oraz na którykolwiek składnik leku Revasc;
- jeśli występują duże krwawienia lub jakiegokolwiek ciężkie zaburzenia krzepnięcia (np. hemofilia);
- jeśli występuje ciężka choroba nerek lub wątroby;
- jeśli występuje zapalenie wsierdza;
- jeśli występuje ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- podczas ciąży.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Revasc

Należy koniecznie powiadomić lekarza o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwawienia, które może towarzyszyć następującym sytuacjom aktualnie lub w przeszłości:

- zaburzeniom krzepnięcia u pacjenta lub w jego rodzinie;

- owrzodzeniom żołądka lub jakimkolwiek innym chorobom przebiegającym z krwawieniem z przewodu pokarmowego;
- udarowi krwotocznemu lub krwawieniu w obrębie mózgu lub oczu;
- przebytemu zabiegowi chirurgicznemu (w tym stomatologicznemu), biopsji lub nakłuwaniu naczyń krwionośnych w ciągu ostatniego miesiąca;
- przebytemu krótkotrwałemu zmniejszeniu przepływu krwi w obrębie części mózgu w ciągu ostatnich sześciu miesięcy;
- krwawieniom z przewodu pokarmowego lub krwawieniom z dróg oddechowych w ciągu ostatnich trzech miesięcy.

Ryzyko wystąpienia krwawienia może być również zwiększone w następujących przypadkach:

- przebyty ostatnio poród, upadek lub inny uraz ciała lub głowy;
- wcześniejsze przyjmowanie leków, zwłaszcza leków zmniejszających krzepliwość krwi (patrz poniżej).

U pacjentów z wyżej wymienionymi zaburzeniami lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować krzepliwość krwi oraz mogą odpowiednio zmieniać dawkę lub schemat dawkowania.

Możliwa jest krzyżowa wrażliwość na inne hirudyny. Należy również poinformować lekarza jeśli kiedykolwiek przyjmowało się lek Revasc, hirudynę lub analogi hirudyny.

Dzieci

Brak jest doświadczenia w stosowaniu leku Revasc u dzieci.

Stosowanie leku Revasc z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Może być konieczna zmiana dawkowania, zastosowanie innych środków ostrożności lub w niektórych przypadkach przerwanie przyjmowania jednego z leków. Dotyczy to zarówno leków wydawanych na receptę, jak i dostępnych bez recepty, a szczególnie:

- leków zmniejszających krzepnięcie krwi (warfaryna, heparyna i dikumarol)
- leków, które oddziałują na czynność płytek krwi (elementy krwi uczestniczące w procesie krzepnięcia) np. kwas acetylosalicylowy, substancja znajdująca się w wielu lekach używanych do łagodzenia bólu i obniżenie gorączki oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Revasc w okresie ciąży, gdyż może on powodować ciężkie uszkodzenia płodu. Z tego powodu należy koniecznie powiadomić lekarza o ciąży lub planowaniu zajścia w ciążę. U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego w celu wykluczenia ciąży przez lekarza.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

3. JAK STOSOWAĆ REVASC

Revasc podaje się we wstrzyknięciu pod skórę.

Lek podaje się we wstrzyknięciu podskórnym, najlepiej w okolicy brzucha. Lek należy wstrzykiwać w kolejno zmieniane, przynajmniej, cztery różne miejsca. Pierwszą dawkę wstrzykuje się 5 do 15 minut przed zabiegiem chirurgicznym, lecz po zastosowaniu miejscowego znieczulenia, jeśli jest ono stosowane. Leczenie desyrydyną jest później kontynuowane dwa razy na dobę przez 9 do maksymalnie 12 dni lub do uzyskania pełnej mobilności, zależnie od tego co będzie pierwsze. Obecnie brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku Revasc dłużej niż 12 dni.

Zalecane dawkowanie

Lek Revasc należy zawsze stosować zgodnie ze wskazówkami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowaną dawką leku jest 15 mg wstrzykiwane dwa razy na dobę przez 9 do maksymalnie 12 dni. Pierwszą dawkę wstrzykuje się 5-15 minut przed zabiegiem operacyjnym. Jeśli potrzebne jest leczenie dłuższe niż 12 dni, lekarz może następnie zalecić podawanie innego podobnie działającego leku.

U pacjentów z chorobą nerek lub wątroby lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować parametry krzepnięcia krwi oraz mogą zmienić odpowiednio dawkę lub schemat dawkowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Revasc

Przedawkowanie leku Revasc może być przyczyną krwawienia. W przypadku wystąpienia krwawienia należy przerwać podawanie leku Revasc i zastosować odpowiednie leczenie.

W przypadku pominięcia dawki

W przypadku pominięcia dawki leku, należy ją podać tak szybko jak to jest możliwe. Jeżeli zbliża się pora podania następnej dawki, można nie stosować pominiętej dawki i kontynuować podawanie leku według ustalonego wcześniej schematu. Nie należy stosować dawki podwójnej.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Revasc może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą być podobne do objawów występujących po zabiegu chirurgicznym. Najbardziej prawdopodobnym działaniem niepożądanym jest krwawienie.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z niżej wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę; niektóre z tych objawów mogą być trudne do odróżnienia od objawów występujących po zabiegu chirurgicznym:

Często opisywane działania niepożądane (prawdopodobne występowanie od 1 na 10 do 1 na 100 pacjentów):

Nietypowe zmęczenie lub osłabienie (niedokrwistość), nudności, sączenie z ran, małe ciśnienie tętnicze, gorączka, zapalenie żył niekiedy powikłane przez zakrzepy, stwardnienie w miejscach wstrzyknięć, zasinienie, obrzęk nóg na skutek zatrzymania płynów, odczyny alergiczne niezakończone zgonem.

Niezbyt częste działania niepożądane (prawdopodobne występowanie od 1 na 100 do 1 na 1 000 pacjentów):

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zawroty głowy, senność, dezorientacja, uczucie duszności, wymioty (z domieszką krwi lub bez), zaparcia, obecność krwi w moczu, trudności w oddawaniu moczu, wysypka, swędzenie (pokrzywka), małe stężenie potasu we krwi, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu, opóźnione gojenie ran, krwawienia z nosa, duże ciśnienie tętnicze, ból (w tym ból nóg, brzucha i (lub) klatki piersiowej).

Rzadkie działania niepożądane (prawdopodobne występowanie od 1 na 1 000 do 1 na 10 000 pacjentów):

Po ponownym podaniu wykrywano obecność przeciwciał przeciwhirudynowych.

W pojedynczych przypadkach obserwowano krwawienia prowadzące do śmierci.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ REVASC

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Revasc po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiolkę i ampulkę w opakowaniu zewnętrznym.

Zaleca się natychmiastowe użycie leku po przygotowaniu roztworu. Jakkolwiek lek zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce).

Nie stosować leku Revasc, jeśli zauważy się, że roztwór do wstrzykiwań zawiera widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Revasc

- Substancją czynną jest desyrudyna (15 mg/0,5 ml proszku).
- Inne składniki proszku to: magnezu chlorek, sodu wodorofenek. Składniki rozpuszczalnika to: mannitol, woda do wstrzykiwań.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Revasc

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 0,5 ml, zatem może być uznany jako „bez zawartości sodu”.

Jak wygląda Revasc i co zawiera opakowanie

W skład preparatu Revasc wchodzi fiolka zawierająca biały proszek i ampulka zawierająca klarowny, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Wielkości opakowań: 1 fiolka i 1 ampulka w jednym opakowaniu.
2 fiołki i 2 ampulki w jednym opakowaniu.
10 fiolek i 10 ampulek w jednym opakowaniu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Canyon Pharmaceuticals Limited
7th Floor
52-54 Gracechurch Street
London EC3V 0EH
Wielka Brytania

Wytwórca:
Canyon Pharmaceuticals GmbH
Unter Gereuth 10
D-79353 Bahlingen a.K.
Niemcy

Data zatwierdzenia ulotki:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu