

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refludan 20 mg прах за инфузионен или инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 20 mg лепирудин (*lepirudin*).

(Лепирудин представлява рекомбинантен ДНК-продукт, извлечен от дрождени клетки)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен или инжекционен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Антикоагулация при възрастни пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения (HIT) тип II и тромбоемболична болест, изискваща парентерално антитромботично лечение.

Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез HIT-тест (тест за хепарин-индуцирано активиране на тромбоцитите) или чрез друг еквивалентен тест.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Refludan трябва да бъде проведено под ръководството на лекар с опит в нарушенията на коагулацията.

Начална дозировка

Антикоагулация при пациенти с HIT тип II и тромбоемболична болест:

- 0,4 mg/kg телесно тегло интравенозно като болус доза
- последвано от 0,15 mg/kg телесно тегло/час като непрекъсната интравенозна инфузия за 2 - 10 дни или по-дълго, ако е клинично показано.

По принцип дозировката зависи от телесното тегло на пациента. Това е в сила при случаи с телесно тегло до 110 kg. При пациенти с телесно тегло, надвишаващо 110 kg, дозировката не трябва да бъде увеличавана над дозата, посочена за телесно тегло 110 kg (вж. също таблици 2 и 3, долу).

Мониториране и модифициране на схемата на дозиране на Refludan

Стандартни препоръки

Мониториране:

- По правило дозировката (скоростта на инфузия) трябва да бъде съобразена с активираното парциално тромбoplastиново време, aPTT.

- Първото определяне на aPTT трябва да бъде направено 4 часа след започване на лечение с Refludan.
- aPTT трябва да бъде проследявано поне веднъж дневно. По-често определяне може да бъде необходимо, например, при пациенти с бъбречни увреждания или с повишен риск от кървене.
- Целеви интервал (терапевтичен прозорец) за aPTT:
 - При употреба на "Actin FS" или "Neothromtin" на автоматизираните коагулометри, целевият интервал за aPTT е 1,5-кратно до 3-кратно удължаване на нормалната контролна стойност.
 - При употреба на други реагенти, горната граница на терапевтичния aPTT прозорец трябва да бъде намалена до 2,5-кратно удължаване на нормалната контролна стойност.
 - За получаване на специфични и точни граници на aPTT, лабораторното оборудване/използваните тест реагенти могат да бъдат калибрирани чрез маркиране на стандартизирана човешка плазма с 0,15 µg/ml лепирудин (долна граница) и 1,5 µg/ml лепирудин (горна граница).

Модифициране на дозата:

- Всяка стойност на aPTT, извън целевия интервал, трябва да бъде потвърдена незабавно, преди от нея да се правят изводи, отнасящи се до променяне на дозата, освен ако не е налице клинична необходимост за бързо реагиране.
- Ако потвърдената стойност на aPTT е над целевия интервал, инфузията трябва да се спре за два часа. При повторното ѝ започване, скоростта на инфузия трябва да бъде намалена с 50 % (не трябва да се прилага допълнителен интравенозен болус). aPTT трябва да бъде определено отново 4 часа по-късно.
- Ако потвърдената стойност на aPTT е под целевия интервал, скоростта на инфузия трябва да се увеличи с 20 %. aPTT трябва да бъде определено отново 4 часа по-късно.
- По принцип скоростта на инфузия от 0,21 mg/kg/час не бива да бъде надвишавана без да се проверява за нарушения на коагулацията, които биха могли да пречат на адекватното повлияване на aPTT.

Препоръки за употреба при пациенти, за които е предвидено преминаване към перорално антикоагулантно лечение

Ако при даден пациент ще бъде включена терапия с кумаринови производни (антагонисти на витамин К) за перорална антикоагулация след лечение с Refludan, трябва да бъде направено следното: кумариновите производни трябва да бъдат включени едва след нормализиране на броя на тромбоцитите. Прилагането на определената поддържаща доза трябва да започне без натоварваща доза. За избягване на протромботични ефекти при започване на лечението с кумарини, продължете парентералната антикоагулантна терапия 4 до 5 дни (за информация вж. брошурата на пероралния антикоагулант). Парентералното лекарство може да бъде спряно, когато International Normalized Ratio (INR) се стабилизира до желаните целеви интервал.

Препоръки за употреба при пациенти с бъбречни увреждания

Тъй като лепирудин се екскретира и метаболизира почти изключително от бъбреците (вж. също точка 5.2), преди прилагането му трябва да бъде взета предвид бъбречната функция на пациента. В случай на бъбречно увреждане биха могли да настъпят относително предозиране дори при стандартната схема на дозиране. Ето защо болус дозата и скоростта на инфузията следва да бъдат намалени в случай на известна или подозирана бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min или стойност на креатинина над 15 mg/l [133 µmol/l]).

В клинични проучвания, Refludan не е бил терапевтично прилаган при пациенти с ННТ тип II с тежко бъбречно увреждане. Следните препоръчителни дози се основават на проучвания с единична доза при малък брой пациенти с бъбречно увреждане. По тази причина, тези препоръки са само ориентировъчни.

Винаги, когато е възможно, коригирането на дозата трябва да се основава на стойностите на креатининовия клирънс, получени чрез надежден метод (изследване на 24-часова урина). Във всички други случаи, коригирането на дозата се основава на стойностите на креатинина.

При всички случаи болус дозата трябва да бъде намалена до 0,2 mg/kg телесно тегло.

Скоростта на инфузията трябва да бъде намалена както е показано в таблица 1. Задължително е допълнителното проследяване на aPTT.

Таблица 1: Намаляване на скоростта на инфузия при пациенти с бъбречни увреждания

Креатининов клирънс [ml/min]	Стойност на креатинина [mg/l (μmol/l)]	Коригирана скорост на инфузия [% от първоначалната доза]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
под 15*	над 60 (530)*	избягвайте инфузия или я СПРЕТЕ !*

* При пациенти на хемодиализа или в случай на остра бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 15 ml/min или стойности на креатинина над 60 mg/l [530 μmol/l]), инфузията на Refludan трябва да се избягва или да бъде спряна.

Само при падане на стойностите на aPTT под долната терапевтична граница (вж. Мониториране: целеви интервал), следващи интравенозни болус дози от 0,1 mg/kg телесно тегло може да бъдат прилагани през ден.

Начин на приложение

Разтворете лиофилизата както е описано в точка 6.6.

Начален интравенозен болус:

За интравенозна болус инжекция е необходим разтвор с концентрация 5 mg/ml.

Интравенозното инжектиране трябва да бъде извършвано бавно.

Таблица 2: Примери за стандартен обем за инжектиране според телесното тегло

Телесно тегло [kg]	Обем за инжектиране [ml]	
	Доза 0,4 mg/kg телесно тегло	Доза 0,2 mg/kg телесно тегло
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
≥ 110	8,8	4,4

Интравенозна инфузия:

За непрекъсната интравенозна инфузия е необходим разтвор с концентрация 2 mg/ml.

Скоростта на автоматичния перфузор [ml в час] трябва да се определи по начин, зависещ от телесното тегло.

Таблица 3: Примери за стандартна скорост на инфузия според телесното тегло

Телесно тегло [kg]	Скорост на инфузия [ml/час]	
	Доза 0,15 mg/kg телесно тегло/час	Доза 0,1 mg/kg телесно тегло/час
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥ 110	8,3	5,5

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към лепирудин, към хирудини или към някое от помощните вещества
- Бременност или кърмене (вж. точка 4.6)

Когато е налице активно кървене или тенденция към кървене, по принцип не е препоръчително да се прилага Refludan. Лекарят трябва да прецени внимателно риска от прилагането на Refludan спрямо очакваните ползи от него, вземайки предвид възможните мерки за контролиране на кървенето.

Това по-подробно включва следните състояния с повишен риск от кървене:

- Наскоро извършена пункция на големи кръвоносни съдове или органна биопсия
- Аномалия на съдове или органи
- Наскоро претърпани мозъчно-съдови инциденти, инсулт или мозъчно-съдова операция
- Тежка неконтролирана хипертония
- Бактериален ендокардит
- Напреднало бъбречно увреждане
- Хеморагична диатеза
- Наскоро претърпяна голяма операция
- Скорошно кървене (напр. интракраниално, стомашно-чревно, вътречно, белодробно)
- Явни данни за кървене
- Скорошна активна пептична язва
- Възраст > 65 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Анафилаксия: Refludan може да причини алергични реакции, включително анафилаксия и шок (вж. точка 4.8). Съобщавани са фатални анафилактични реакции при пациенти, лекувани неколkokратно с Refludan, при втори или пореден курс на лечение. Ето защо, преди да бъде решено даден пациент да бъде повторно лекуван с Refludan, трябва да бъдат преценени алтернативни възможности за лечение. Тъй като тези реакции са имуномедиирани, наскоро експозирани на хирудин или хирудинов аналог пациенти, може да бъдат изложени на увеличен риск. Започване на терапия с Refludan трябва да се предприема само на място, където може лесно да се получи медицинска помощ и където има възможност за лечение на анафилактични реакции.
- Пациентите трябва да бъдат информирани, че са лекувани с Refludan.
- В случай на бъбречно увреждане може да се получи относително предозиране дори при стандартна схема на дозиране. Ето защо, лекуващият лекар трябва внимателно да прецени риска от прилагането на Refludan спрямо очакваните ползи от него. Може да се наложи пациенти с бъбречно увреждане да бъдат изключени от лечение с лепирудин. Скоростта на инфузия трябва да бъде намалена в случай на известна или подозирана бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2).

- Няма данни за прилагане на лепирудин при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Чернодробната цироза може да окаже влияние и върху бъбречната екскреция на лепирудин. Сериозно чернодробно увреждане (напр. чернодробна цироза) може да усилва антикоагулантния ефект на лепирудин поради вторични нарушения на коагулацията, вследствие на намалено производство на витамин К-зависими фактори на кръвосъсирването.
- В около 40 % от пациентите с НГТ тип II е наблюдавано образуване на анти-хирудинови антитела, особено при такива, които са били на терапия за повече от пет дни. Това може да доведе до усилен антикоагулантен ефект на лепирудин, дължащ се вероятно на удължена бъбречна елиминация на активните комплекси лепирудин-антихирудин. Ето защо, е необходимо стриктно мониториране на aPTT и при продължително лечение. Не е било намерено никакво доказателство за неутрализиране на лепирудин или за алергична реакция, свързана с положителни тестове за антитела.
- Опитът с комбинирано лечение с тромболитични лекарства при пациенти с НГТ тип II е много ограничен. Тъй като в подобна ситуация рискът от сериозно кървене е значителен, дозировката на Refludan трябва да бъде съществено намалена. Оптималният режим на дозиране на Refludan при тези обстоятелства не е известен.
- Употреба при деца: не е установена безопасността или ефективността при педиатрични пациенти.
- По-възрастни пациенти: пациенти в напреднала възраст са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене при антикоагулантна терапия. По отношение на дозирането на лепирудин при пациенти в напреднала възраст трябва да се има предвид възможността за увреждане на бъбреците. Няма специфично адаптиране на дозата за по-възрастни пациенти. Адаптирането на дозата се основава на бъбречната функция, теглото и aPTT (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Съпътстващо лечение с тромболитици (напр. rt-PA или стрептокиназа) може:

- да увеличи риска от усложнения, свързани с кървене
- значително да усилва влиянието на Refludan върху удължаването на aPTT.

Съпътстващо лечение с кумаринови производни (антагонисти на витамин К) и лекарства, влияещи върху тромбоцитните функции, също може да увеличи риска от кървене.

Съпътстващо лечение с:

- антитромбоцитни препарати, различни от ацетилсалицилова киселина, като тиклопидин или клопидогрел,
 - антагонисти на рецепторите на GpIIb/IIIa като ептифибатид, тирофибан или абсиксимаб,
 - други тромбинови инхибитори като нискомолекулярните хепарини
- не е било оценявано.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на Refludan за употребата по време на бременност или кърмене при хора не е изследвана.

При стандартно клинично проучване за ембрио-фетална токсичност, е наблюдавано намалено ниво на преживяемост на малките и на майките.

Към момента, няма информация относно приложението на Refludan по време на кърмене.

Ето защо Refludan не трябва да бъде прилаган при бременни жени или кърмещи майки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани реакции

По-голямата част от нежеланите реакции при пациенти, приемащи Refludan, най-общо са свързани с кървене ($>1/10$). Случаи на животозастрашаващи кръвоизливи (вкл. интракраниални кръвоизливи) не са често съобщавани ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$) при пациенти с остър коронарен синдром, включени в клинични проучвания. При интензивно постмаркетингово наблюдение при HIT–тип II, се докладва за фатални кръвоизливи при 1%, а за интракраниални кръвоизливи – при 0.2% от пациентите.

Таблицата по-долу отразява нежелани събития при прилагане на Refludan.

Много чести ($>1/10$); Чести ($>1/100$, $<1/10$); Нечести ($>1/1,000$ $<1/100$); Редки ($>1/10,000$ $<1/1,000$); Много редки ($<1/10,000$)		
Системо- органна класификация	Много чести	Редки
Нарушения на имунната система		Анафилактични/оидни реакции
Съдови нарушения	Анемия или спад в стойността на хемоглобина без видим източник на кървене, хематоми, кървене от пункционните места, епистаксис, хематурия, кървене от стомашно-чревния тракт, вагинално кървене, ректално кървене, белодробен кръвоизлив, постоперативен хемоторакс и хемоперикард, интракраниален кръвоизлив.	Горещи вълни Шок, включително и фатален шок
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения		Кашлица Хрипове Диспнея
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Алергични кожни реакции (включително обрив), Пруритус, Уртикария Ангиоедем (включващ: оток на лицето, на езика, на ларинкса)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Треска Студени тръпки Реакции на мястото на инжектиране, включително болка.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране рискът от кървене може да се увеличи.

Засега няма известен антидот за лепирудин. Ако има прояви на животозастрашаващо кървене и се подозира повишено плазмено ниво на лепирудин, трябва да бъдат следвани следните препоръки:

- незабавно ПРЕКРАТЕТЕ приложението на Refludan
- изследвайте aPTT и другите параметри на коагулацията
- изследвайте хемоглобина и се подгответе за кръвопреливане
- следвайте последните указания за антишокова терапия.

Освен това, отделни съобщения и *in vitro* данни показват, че в подобни случаи може да бъдат полезни както хемофилтрация, така и хемодиализа (с употреба на високо пропускливи диализни мембрани с прагова стойност 50 000 D).

Резултатите от проучвания при прасета са показали, че приложението на фактора на von Willebrand (vWF, 66 IU/kg телесно тегло) е намалило отчетливо времето на кървене.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботично средство – директен инхибитор на тромбина, АТС код: B01AE02

Лепирудин ([Leu1, Thr2]-63-десулфохирудин) е рекомбинантен хирудин, получен от дрождени клетки. Полипептидът, съставен от 65 аминокиселини, има молекулна маса 6 979,5 D. Естественят хирудин се произвежда в незначителни количества като семейство високо хомоложни изополипептиди от пиявиците *Hirudo medicinalis*.

Лепирудин е високо специфичен директен инхибитор на тромбина. Активността му се измерва чрез хромогенен метод. Една антитромбинова единица (ATU) е количеството хирудин, което неутрализира една единица от препарата на СЗО 89/588 тромбин. Специфичната активност на лепирудин е приблизително 16 000 ATU/mg.

Начинът му на действие не зависи от антитромбин III. Тромбоцитният фактор 4 не инхибира лепирудин. Една молекула хирудин се свързва с една молекула тромбин и следователно блокира тромбогенната активност на тромбина.

В резултат са повлияни всички тромбин-зависими параметри на коагулацията, напр. стойностите на aPTT се увеличават дозозависимо.

Клиничната информация за НГТ тип II в тази кратка характеристика на продукта, се основава на данните от две проспективни проучвания, включващи общо 198 пациенти с НГТ тип II, лекувани с Refludan. При показанието НГТ тип II с тромбоемболична болест (125 пациенти), общата смъртност по време на проучването е била приблизително 9 %, докато при ампутации и при нови тромбоемболични усложнения е била съответно 6 % и 10 %.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на лепирудин след интравенозно приложение се описват добре чрез двукомпартиментен модел. Разпределението е ограничено в извънклетъчните телесни течности и се характеризира с начален полуживот около 10 минути. Елиминирането следва

процес от първи порядък и се характеризира с терминален полуживот приблизително 1,3 часа при млади здрави доброволци.

Както екскрецията, така и метаболизмът, се осъществяват в бъбреците, а 45 % от приложената доза се открива в урината. Около 35 % от дозата се екскретира в непроменен вид.

Системният клирънс на лепирудин намалява пропорционално на скоростта на гломеруларната филтрация. При жени системният клирънс е с около 25 % по-нисък от пациентите от мъжки пол.

При по-възрастни пациенти системният клирънс на лепирудин е с около 25 % по-нисък от този при по-младите пациенти. Възрастта, сама по себе си, причинява намаляване на клирънса със 7 % във възрастта от 30 до 70 години. По-голямата част от разликата в клирънса между младите и по-възрастните пациенти се дължи на разликите в бъбречното функциониране. При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се наблюдават удължени стойности на елиминационен полуживот от около 2 дена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Проучвания за токсичност след единично и след многократно прилагане при мишки, плъхове и маймуни, показват нежеланите ефекти, които може да се очакват от увеличеното фармакодинамично влияние на лепирудин. При маймуни се наблюдават кръвоизливи в ретината. В допълнение към това, при плъхове се появява лека до умерена синусхистиоцитоза на регионалните лимфни възли и намалени хемосидеринови натрупвания в слезката. Антителата срещу хирудина, които са се развили в няколко от маймуните, при които е бил прилаган, водят до удължаване на терминалния полуживот и увеличаване на системната експозиция на лепирудин.

Мутагенност

Лепирудин не е мутагенен или кластогенен при стандартни изследвания за подобни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Манитол
- Натриев хидроксид за коригиране до pH 7

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти, с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне: използвайте незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Инжекционен флакон:

Безцветен стъклен флакон (стъкло тип I), запечатан с инфузионна запушалка от бромобутилова гума, пластмасово отчупващо се капаче и алуминиева обкатка.

Опаковки:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 10 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални инструкции за изхвърляне и работа

Общи препоръки

- Разтварянето и по-нататъшното разреждане трябва да се извърши в стерилни условия.
- За разтварянето трябва да се използва вода за инъекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
- За по-нататъшно разреждане са подходящи разтвори на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или глюкоза 5 %.
- За бързо, пълно разтваряне, инжектирайте 0,4 ml разредител във вакуумирания флакон и внимателно го разклатете. При разтварянето се получава прозрачен, безцветен разтвор, обикновено за по-малко от 3 минути.
- Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.
- Приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.
- Препаратът трябва да бъде затоплен до стайна температура преди приложение.
- Всяко неизползвано количество от разтвора трябва да бъде изхвърлено в съответствие с изискванията за това.
- За инжектиране могат да бъдат използвани само спринцовки от полипропилен.

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 5 mg/ml

За интравенозни болус инъекции е необходим разтвор с концентрация 5 mg/ml:

- Разтворете един флакон (20 mg лепирудин) с 0,4 ml вода за инъекции или 0,9 % разтвор на натриев хлорид (9 mg/ml).
- Крайната концентрация от 5 mg/ml се получава чрез прехвърляне в стерилна спринцовка за еднократна употреба (с обем най-малко 5 ml) и последващо разреждане до общ обем от 4 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на глюкоза 5 %.
- Крайният разтвор трябва да се прилага в дози, зависещи от телесното тегло (вж. точка 4.2).

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 2 mg/ml

За непрекъснато интравенозно вливане е необходим разтвор с концентрация 2 mg/ml:

- Разтворете два флакона (всеки съдържащ 20 mg лепирудин) с по 0,4 ml вода за инъекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
- Крайната концентрация от 2 mg/ml се получава чрез прехвърляне на двата разтвора в една стерилна перфузионна спринцовка за еднократна употреба (обем 50 ml) и по-нататъшно разреждане до общ обем 20 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на глюкоза 5 %.
- Скоростта на вливането на перфузора трябва да бъде нагласена в зависимост от телесното тегло на пациента (вж. точка 4.2).
- Спринцовката на перфузора трябва да бъде сменяна поне на всеки 12 часа след започване на вливането.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/035/003	REFLUDAN - 20 mg – Прах за инжекционен и инфузионен разтвор - 1 флакон
EU/1/97/035/004	REFLUDAN - 20 mg - Прах за инжекционен и инфузионен разтвор - 10 флакона

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13.03.1997 г.
05.03.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт можете да намерите на уеб сайта Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refludan 50 mg прах за инфузионен или инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg лепирудин (*lepirudin*).

(Лепирудин представлява рекомбинантен ДНК-продукт, извлечен от дрождени клетки)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен или инжекционен разтвор.

.

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Антикоагулация при възрастни пациенти с хепарин индуцирана тромбоцитопения (НІТ) тип II и тромбоемболична болест, изискваща парентерално антитромботично лечение.

Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез НІРАА (тест за хепарин-индуцирано активиране на тромбоцитите) или чрез друг еквивалентен тест.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Refludan трябва да бъде проведено под ръководството на лекар с опит в нарушенията на коагулацията.

Начална дозировка

Антикоагулация при пациенти с НІТ тип II и тромбоемболична болест:

- 0,4 mg/kg телесно тегло интравенозно като болус доза
- последвано от 0,15 mg/kg телесно тегло / час като непрекъсната интравенозна инфузия за 2 - 10 дни или по-дълго, ако е клинично показано.

По принцип дозировката зависи от телесното тегло на пациента. Това е в сила при случаи с телесно тегло до 110 kg. При пациенти с телесно тегло, надвишаващо 110 kg, дозировката не трябва да бъде увеличавана над дозата, посочена за телесно тегло 110 kg (вж. също таблици 2 и 3, долу).

Мониториране и модифициране на схемата на дозиране на Refludan

Стандартни препоръки

Мониторинг:

- По правило дозировката (скоростта на инфузия) трябва да бъде съобразена с активираното парциално тромбопластиново време, aPTT.
- Първото определяне на aPTT трябва да бъде направено 4 часа след започване на лечение с Refludan.
- aPTT трябва да бъде проследявано поне веднъж дневно. По-често определяне може да бъде необходимо, например, при пациенти с бъбречни увреждания или с повишен риск от кървене.
- Целеви интервал (терапевтичен прозорец) за aPTT:
 - При употреба на "Actin FS" или "Neothromtin" на автоматизирани коагулометри, целевият интервал за aPTT е 1,5-кратно до 3-кратно удължаване на нормалната контролна стойност.
 - При употреба на други реагенти, горната граница на терапевтичния aPTT прозорец трябва да бъде намалена до 2,5-кратно удължаване на нормалната контролна стойност.
 - За получаване на специфични и точни граници на aPTT, лабораторното оборудване/използваните тест реагенти могат да бъдат калибрирани чрез маркиране на стандартизирана човешка плазма с 0,15 µg/ml лепирудин (долна граница) и 1,5 µg/ml лепирудин (горна граница).

Модифициране на дозата:

- Всяка стойност на aPTT, извън целевия интервал, трябва да бъде потвърдена незабавно, преди от нея да се правят изводи, отнасящи се до променяне на дозата, освен ако не е налице клинична необходимост за бързо реагиране.
- Ако потвърдената стойност на aPTT е над целевия интервал, инфузията трябва да се спре за два часа. При повторното ѝ започване, скоростта на инфузия трябва да бъде намалена с 50 % (не трябва да се прилага допълнителен интравенозен болус). aPTT трябва да бъде определено отново 4 часа по-късно.
- Ако потвърдената стойност на aPTT е под целевия интервал, скоростта на инфузия трябва да се увеличи с 20 %. aPTT трябва да бъде определено отново 4 часа по-късно.
- По принцип скоростта на инфузия от 0,21 mg/kg/час не бива да бъде надвишавана без да се проверява за нарушения на коагулацията, които биха могли да пречат на адекватното повлияване на aPTT.

Препоръки за употреба при пациенти, за които е предвидено преминаване към перорално антикоагулантно лечение

Ако при даден пациент ще бъде включена терапия с кумаринови производни (антагонисти на витамин К) за перорална антикоагулация след лечение с Refludan, трябва да бъде направено следното: кумариновите производни трябва да бъдат включени едва след нормализиране на броя на тромбоцитите. Прилагането на определената поддържаща доза трябва да започне без натоварваща доза. За избягване на протромботични ефекти при започване на лечението с кумарини, продължете парентералната антикоагулантна терапия 4 до 5 дни (за информация вж. брошурата на пероралния антикоагулант). Парентералното лекарство може да бъде спряно, когато International Normalized Ratio (INR) се стабилизира до желаните целеви интервали.

Препоръки за употреба при пациенти с бъбречни увреждания

Тъй като лепирудин се екскретира и метаболизира почти изключително от бъбреците (вж. също точка 5.2), преди прилагането му трябва да бъде взета предвид бъбречната функция на пациента. В случай на бъбречно увреждане би могло да настъпи относително предозиране дори при стандартната схема на дозиране. Ето защо болус дозата и скоростта на инфузията следва да бъдат намалени в случай на известна или подозирана бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min или стойност на креатинина над 15 mg/l [133 µmol/l]).

В клинични проучвания, Refludan не е бил терапевтично прилаган при пациенти с НГТ тип II с тежко бъбречно увреждане. Следните препоръчителни дози се основават на проучвания с

единична доза при малък брой пациенти с бъбречно увреждане. По тази причина, тези препоръки са само ориентировъчни.

Винаги, когато е възможно, коригирането на дозата трябва да се основава на стойностите на креатининовия клирънс, получени чрез надежден метод (изследване на 24-часова урина). Във всички други случаи, коригирането на дозировката се основава на стойностите на креатинина.

При всички случаи болус дозата трябва да бъде намалена до 0,2 mg/kg телесно тегло.

Скоростта на инфузията трябва да бъде намалена както е показано в таблица 1. Задължително е допълнителното проследяване на aPTT.

Таблица 1: Намаляване на скоростта на инфузия при пациенти с бъбречни увреждания

Креатининов клирънс [ml/min]	Стойност на креатинина [mg/l (μmol/l)]	Коригирана скорост на инфузия [% от първоначалната доза]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
под 15*	над 60 (530)*	избягвайте инфузия или я СПРЕТЕ !*

* При пациенти на хемодиализа или в случай на остра бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 15 ml/min или стойности на креатинина над 60 mg/l [530 μmol/l]), инфузията на Refludan трябва да се избягва или да бъде спряна.

Само при падане на стойностите на aPTT под долната терапевтична граница (вж. Мониториране: целеви интервал), следващи интравенозни болус дози от 0,1 mg/kg телесно тегло може да бъдат прилагани през ден.

Начин на приложение

Разтворете лиофилизата както е описано в точка 6.6.

Начален интравенозен болус:

За интравенозна болус инжекция е необходим разтвор с концентрация 5 mg/ml.

Интравенозното инжектиране трябва да бъде извършвано бавно.

Таблица 2: Примери за стандартен обем за инжектиране според телесното тегло

Телесно тегло [kg]	Обем за инжектиране [ml]	
	Дозировка 0,4 mg/kg телесно тегло	Доза 0,2 mg/kg телесно тегло
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
≥ 110	8,8	4,4

Интравенозна инфузия:

За непрекъснатата интравенозна инфузия е необходим разтвор с концентрация 2 mg/ml.

Скоростта на автоматичния перфузор [ml в час] трябва да се определи по начин, зависещ от телесното тегло.

Таблица 3: Примери за стандартна скорост на инфузия според телесното тегло

Телесно тегло [kg]	Скорост на инфузия [ml/час]	
	Дозировка 0,15 mg/kg телесно тегло/час	Доза 0,1 mg/kg телесно тегло/час
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥ 110	8,3	5,5

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към лепирудин, към хирудини или към някое от помощните вещества
- Бременност или кърмене (вж. точка 4.6)

Когато е налице активно кървене или тенденция към кървене, по принцип не е препоръчително да се прилага Refludan. Лекарят трябва да прецени внимателно риска от прилагането на Refludan спрямо очакваните ползи от него, вземайки предвид възможните мерки за контролиране на кървенето.

Това по-подробно включва следните състояния с повишен риск от кървене:

- Наскоро извършена пункция на големи кръвоносни съдове или органна биопсия
- Аномалия на съдове или органи
- Наскоро претърпани мозъчно-съдови инциденти, инсулт или мозъчно-съдова операция
- Тежка неконтролирана хипертония
- Бактериален ендокардит
- Напреднало бъбречно увреждане
- Хеморагична диатеза
- Наскоро претърпяна голяма операция
- Скорошно кървене (напр. интракраниално, стомашно-чревно, вътреочно, белодробно)
- Явни данни за кървене
- Скорошна активна пептична язва
- Възраст > 65 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Анафилаксия: Refludan може да причини алергични реакции, включително анафилаксия и шок (вж. точка 4.8). Съобщавани са фатални анафилактични реакции при пациенти, лекувани неколkokратно с Refludan, при втори или пореден курс на лечение. Ето защо, преди да бъде решено даден пациент да бъде повторно лекуван с Refludan, трябва да бъдат преценени алтернативни възможности за лечение. Тъй като тези реакции са имуномедиирани, наскоро експозирани на хирудин или хирудинов аналог пациенти, може да бъдат изложени на увеличен риск. Започване на терапия с Refludan трябва да се предприема само на място, където може лесно да се получи медицинска помощ и където има възможност за лечение на анафилактични реакции.
- Пациентите трябва да бъдат информирани, че са лекувани с Refludan.
- В случай на бъбречно увреждане може да се получи относително предозиране дори при стандартна схема на дозиране. Ето защо, лекуващият лекар трябва внимателно да

прецени риска от прилагането на Refludan спрямо очакваните ползи от него. Може да се наложи пациенти с бъбречно увреждане да бъдат изключени от лечение с лепирудин. Скоростта на инфузия трябва да бъде намалена в случай на известна или подозирана бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2 и 5.2).

- Няма данни за прилагане на лепирудин при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Чернодробната цироза може да окаже влияние и върху бъбречната екскреция на лепирудин. Сериозно чернодробно увреждане (напр. чернодробна цироза) може да усили антикоагулантния ефект на лепирудин поради вторични нарушения на коагулацията, вследствие на намалено производство на витамин К-зависими фактори на кръвосъсирването.
- В около 40 % от пациентите с НИТ тип II е наблюдавано образуване на анти-хирудинови антитела, особено при такива, които са били на терапия за повече от пет дни. Това може да доведе до усилен антикоагулантен ефект на лепирудин, дължащ се вероятно на удължена бъбречна елиминация на активните комплекси лепирудин-антихирудин. Ето защо е необходимо стриктно мониториране на aPTT и при продължително лечение. Не е било намерено никакво доказателство за неутрализиране на лепирудин или за алергична реакция, свързана с положителни тестове за антитела.
- Опитът с комбинирано лечение с тромболитични лекарства при пациенти с НИТ тип II е много ограничен. Тъй като в подобна ситуация рискът от сериозно кървене е значителен, дозировката на Refludan трябва да бъде съществено намалена. Оптималният режим на дозиране на Refludan при тези обстоятелства не е известен.
- Употреба при деца: не е установена безопасността или ефективността при педиатрични пациенти.
- По-възрастни пациенти: пациенти в напреднала възраст са изложени на повишен риск от усложнения, свързани с кървене при антикоагулантна терапия. По отношение на дозирането на лепирудин при пациенти в напреднала възраст трябва да се има предвид възможността за увреждане на бъбреците. Няма специфично адаптиране на дозата за по-възрастни пациенти. Адаптирането на дозата се основава на бъбречната функция, теглото и aPTT (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

Съпътстващо лечение с тромболитици (напр. rt-PA или стрептокиназа) може:

- да увеличи риска от усложнения, свързани с кървене
- значително да усили влиянието на Refludan върху удължаването на aPTT.

Съпътстващо лечение с кумаринови производни (антагонисти на витамин К) и лекарства, влияещи върху тромбоцитните функции, също може да увеличи риска от кървене.

Съпътстващо лечение с:

- антитромбоцитни препарати, различни от ацетилсалицилова киселина, като тиклопидин или клопидогрел,
- антагонисти на рецепторите на GpIIb/IIIa като епitifибатид, тирофибан или абсиксимаб,
- други тромбинови инхибитори като нискомолекулярните хепарини не е било оценявано.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на Refludan за употребата по време на бременност или кърмене при хора не е изследвана.

При стандартно клинично проучване за ембрио-фетална токсичност, е наблюдавано намалено ниво на преживяемост на малките и на майките.

Към момента няма информация относно приложението на Refludan по време на кърмене.

Ето защо Refludan не трябва да бъде прилаган при бременни жени или кърмещи майки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани реакции

По-голямата част от нежеланите реакции при пациенти, приемащи Refludan, най-общо са свързани с кървене ($>1/10$). Случаи на животозастрашаващи кръвоизливи (вкл. интракраниални кръвоизливи) не са често съобщавани ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$) при пациенти с остър коронарен синдром, включени в клинични проучвания. При интензивно постмаркетингово наблюдение при НIT –тип II, се докладва за фатални кръвоизливи при 1%, а за интракраниални кръвоизливи – при 0,2% от пациентите.

Таблицата по-долу отразява нежелани събития при прилагане на Refludan.

Много чести ($>1/10$); Чести ($>1/100, <1/10$); Нечести ($>1/1,000 <1/100$); Редки ($>1/10,000 <1/1,000$); Много редки ($<1/10,000$)		
Системо-органна класификация	Много чести	Редки
Нарушения на имунната система		Анафилактични/оидни реакции
Съдови нарушения	Анемия или спад в стойността на хемоглобина без видим източник на кървене, хематоми, кървене от пункционните места, епистаксис, хематурия, кървене от стомашно-чревния тракт, вагинално кървене, ректално кървене, белодробен кръвоизлив, постоперативен хемоторакс и хемоперикард, интракраниален кръвоизлив.	Горещи вълни Шок, включително и фатален шок
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения		Кашлица Хрипове Диспнея
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Алергични кожни реакции (включително обрив), Пруритус, Уртикария Ангиоедем (включващ: оток на лицето, на езика, на ларинкса)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Треска Студени тръпки Реакции на мястото на

		инжектиране, включително болка.
--	--	---------------------------------

4.9 Предозиране

В случай на предозиране рискът от кървене може да се увеличи.

Засега няма известен антидот за лепирудин. Ако има прояви на животозастрашаващо кървене и се подозира повишено плазмено ниво на лепирудин, трябва да бъдат следвани следните препоръки:

- незабавно ПРЕКРАТЕТЕ приложението на Refludan
- изследвайте aPTT и другите параметри на коагулацията
- изследвайте хемоглобина и се подгответе за кръвопреливане
- следвайте последните указания за антишокова терапия.

Освен това, отделни съобщения и *in vitro* данни показват, че в подобни случаи може да бъдат полезни както хемофилтрация, така и хемодиализа (с употреба на високопропускливи диализни мембрани с прагова стойност 50 000 D).

Резултатите от проучвания при прасета са показали, че приложението на фактора на von Willebrand (vWF, 66 IU/kg телесно тегло) е намалило отчетливо времето на кървене.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботично средство – директен инхибитор на тромбина, АТС код: B01AE02

Лепирудин ([Leu1, Thr2]-63-десулфохирудин) е рекомбинантен хирудин, получен от дрождени клетки. Полипептидът, съставен от 65 аминокиселини, има молекулна маса 6 979,5 D. Естественият хирудин се произвежда в незначителни количества като семейство високо хомоложни изополипептиди от пиявиците *Hirudo medicinalis*.

Лепирудин е високо специфичен директен инхибитор на тромбина. Активността му се измерва чрез хромогенен метод. Една антитромбинова единица (ATU) е количеството хирудин, което неутрализира една единица от препарата на СЗО 89/588 тромбин. Специфичната активност на лепирудин е приблизително 16 000 ATU/mg.

Начинът му на действие не зависи от антитромбин III. Тромбоцитният фактор 4 не инхибира лепирудин. Една молекула хирудин се свързва с една молекула тромбин и следователно блокира тромбогенната активност на тромбина.

В резултат са повлияни всички тромбин-зависими параметри на коагулацията, напр. стойностите на aPTT се увеличават дозозависимо.

Клиничната информация за НГТ тип II в тази кратка характеристика на продукта, се основава на данните от две проспективни проучвания, включващи общо 198 пациенти с НГТ тип II, лекувани с Refludan. При показанието НГТ тип II с тромбоемболична болест (125 пациенти), общата смъртност по време на проучването е била приблизително 9 %, докато при ампутации и при нови тромбоемболични усложнения е била съответно 6 % и 10 %.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на лепирудин след интравенозно приложение се описват добре чрез двукомпартиментен модел. Разпределението е ограничено в извънклетъчните телесни

течности и се характеризира с начален полуживот около 10 минути. Елиминирането следва процес от първи порядък и се характеризира с терминален полуживот приблизително 1,3 часа при млади здрави доброволци.

Както екскрецията, така и метаболизмът, се осъществяват в бъбреците, а 45 % от приложената доза се открива в урината. Около 35 % от дозата се екскретира в непроменен вид.

Системният клирънс на лепирудин намалява пропорционално на скоростта на гломеруларната филтрация. При жени системният клирънс е с около 25 % по-нисък от пациентите от мъжки пол.

При по-възрастни пациенти системният клирънс на лепирудин е с около 25 % по-нисък от този при по-младите пациенти. Възрастта сама по себе си причинява намаляване на клирънса със 7 % във възрастта от 30 до 70 години. По-голямата част от разликата в клирънса между младите и по-възрастните пациенти се дължи на разликите в бъбречното функциониране. При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се наблюдават удължени стойности на елиминационен полуживот от около 2 дена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Проучвания за токсичност след единично и след многократно прилагане при мишки, плъхове и маймуни, показват нежеланите ефекти, които може да се очакват от увеличеното фармакодинамично влияние на лепирудин. При маймуни се наблюдават кръвоизливи в ретината. В допълнение към това, при плъхове се появява лека до умерена синусхистиоцитоза на регионалните лимфни възли и намалени хемосидеринови натрупвания в слезката. Антителата срещу хирудина, които са се развили в няколко от маймуните, при които е бил прилаган водят до удължаване на терминалния полуживот и увеличаване на системната експозиция на лепирудин.

Мутагенност

Лепирудин не е мутагенен или кластогенен при стандартни изследвания за подобни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Манитол
- Натриев хидроксид за коригиране до pH 7

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти, с изключение на споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне: използвайте незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Инжекционен флакон:

Безцветен стъклен флакон (стъкло тип I), запечатано с инфузионна запушалка от бромобутилова гума, пластмасово отчупващо се капаче и алуминиева обкатка.

Опаковки:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 10 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални инструкции за изхвърляне и работа

Общи препоръки

- Разтварянето и по-нататъшното разреждане трябва да се извърши в стерилни условия.
- За разтварянето трябва да се използва вода за инъекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
- За по-нататъшно разреждане са подходящи разтвори на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или глюкоза 5 %.
- За бързо, пълно разтваряне, инжектирайте 1 ml разредител във вакуумирания флакон и внимателно го разклатете. При разтварянето се получава прозрачен, безцветен разтвор, обикновено за по-малко от 3 минути.
- Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.
- Приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.
- Препаратът трябва да бъде затоплен до стайна температура преди приложение.
- Всяка неизползвано количество от развора трябва да бъде изхвърлено в съответствие с изискванията за това.
- За инжектиране могат да бъдат използвани само спринцовки от полипропилен.

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 5 mg/ml

За интравенозни болус инъекции е необходим разтвор с концентрация 5 mg/ml:

- Разтворете един флакон (50 mg лепирудин) с 1 ml вода за инъекции или 9 mg/ml разтвор на натриев хлорид (0,9 %).
- Крайната концентрация от 5 mg/ml се получава чрез прехвърляне в стерилна спринцовка за еднократна употреба (с обем най-малко 10 ml) и последващо разреждане до общ обем от 10 ml с разтвори на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на глюкоза 5 %.
- Крайният разтвор трябва да се прилага в дози, зависещи от телесното тегло (вж. точка 4.2).

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 2 mg/ml

За непрекъснато интравенозно вливане е необходим разтвор с концентрация 2 mg/ml:

- Разтворете два флакона (всеки съдържащ 50 mg лепирудин) с по 1 ml вода за инъекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).
- Крайната концентрация от 2 mg/ml се получава чрез прехвърляне на двата развора в една стерилна перфузионна спринцовка за еднократна употреба (обем 50 ml) и по-нататъшно разреждане до общ обем 50 ml с разтвори на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на глюкоза 5 %.
- Скоростта на вливането на перфузора трябва да бъде нагласена в зависимост от телесното тегло на пациента (вж. точка 4.2).
- Спринцовката на перфузора трябва да бъде сменяна поне на всеки 12 часа след започване на вливането.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/035/001	REFLUDAN - 50 mg – Прах за инжекционен и инфузионен разтвор - 1 флакон
EU/1/97/035/002	REFLUDAN - 50 mg - Прах за инжекционен и инфузионен разтвор - 10 флакона

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо оторизиране: 13.03.1997 г.

Дата на последно подновяване: 05.03.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт можете да намерите на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН
ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И
УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (Вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Няма такива.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: 20 mg x 1 ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refludan 20 mg
Прах за инжекционен или инфузионен разтвор
lepirudin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 флакон съдържа 20 mg лепирудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още: манитол, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах за инжекционен или инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Разтворете един флакон (20 mg лепирудин) с 0,4 ml вода за инжекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Преди употреба е необходимо по-нататъшно разреждане. Преди употреба, прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.
Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 25°C. Да не се замразява.
Флаконът да се съхранява в картонената кутия.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползвания разтвор на подходящо място.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/035/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: 20 mg x 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refludan 20 mg

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор
lepirudin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 флакон съдържа 20 mg лепирудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още: манитол, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 флакон прах за инжекционен или инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Разтворете един флакон (20 mg лепирудин) с 0,4 ml вода за инжекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Преди употреба е необходимо по-нататъшно разреждане. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.

Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 25°C. Да не се замразява.
Флаконът да се съхранява в картонената кутия.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваното количество разтвор в съответствие с изискванията.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/035/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА: 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Refludan 20 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Lepirudin

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: 50 mg x 1 флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refludan 50 mg

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор

lepirudin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 флакон съдържа 50 mg лепирудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още: манитол, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Разтворете един флакон (50 mg лепирудин) с 1ml вода за инжекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Преди употреба е необходимо по-нататъшно разреждане. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.

Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 25°C. Да не се замразява.
Флаконът да се съхранява в картонената кутия.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваното количество разтвор в съответствие с изискванията.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/035/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ: 50 mg x 10 флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Refludan 50 mg
Прах за инжекционен или инфузионен разтвор
lepirudin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 флакон съдържа 50 mg лепирудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още: манитол, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 флакон прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Разтворете един флакон (20 mg лепирудин) с 0,4 ml вода за инжекции или разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Преди употреба е необходимо по-нататъшно разреждане. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.
Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява при температура над 25°C. Да не се замразява.
Флаконът да се съхранява в картонената кутия.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте неизползваното количество разтвор в съответствие с изискванията.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/035/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА: 50 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Refludan 50 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Lepirudin

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба, прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Refludan 20 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор Lepirudin (Лепирудин)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или ако забележите неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Refludan и за какво се използва
2. Преди да използвате Refludan
3. Как да използвате Refludan
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Refludan
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА REFLUDAN И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Refludan е антитромботично лекарство.

Антитромботичните средства са лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци (тромбоза).

Refludan се използва за антикоагулация при възрастни пациенти с индуцирана от хепарин тромбоцитопения (HIT) тип II и тромбоемболична болест, изискваща инжектиране на антитромботични лекарства. HIT тип II е заболяване, което може да се развие след като сте лекувани с лекарства, съдържащи хепарин. То представлява определен вид алергия към хепарин. То може да доведе до твърде малък брой тромбоцити в кръвта и/или съсиреци в кръвоносните Ви съдове (тромбоза).

Това може да доведе и до отлагане на съсиреци в органите.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ REFLUDAN

Не използвайте Refludan

- ако сте свръхчувствителни (алергични) към лепирудин, към хирудини или към някоя от останалите съставки на Refludan.
- ако сте бременна или кърмите.

Обърнете специално внимание при употреба на Refludan

Ако имате склонност към кръвене, Вашият лекар ще прецени рисковете от прилагането на Refludan спрямо ползите от него. Затова, моля уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали:

- Скорозна пункция на големи кръвоносни съдове или органи
- Аномалия на съдове или органи
- Наскоро прекаран инсулт, инцидент или операция на мозъка

- Високо кръвно налягане
- Възпаление на вътрешната обвивка на сърцето
- Напреднало бъбречно заболяване
- Засилена склонност към кървене
- Скорошна голяма операция
- Скорошно кървене (напр. в мозъка, стомаха/червата, в очите, белите дробове)
- Явни данни за кървене
- Скорошна активна пептична язва
- Възраст > 65 години.

Моля информирайте Вашия лекар, ако страдате от намалена бъбречна функция или чернодробна цироза (напреднало заболяване на черния дроб), защото той ще намали дозата.

Трябва също да информирате лекаря си, ако някога сте лекувани с Refludan, хирудин или негов аналог.

Употреба на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори такива, които сте купили без рецепта.

Лекарства, давани с цел да се разбиват съсиреци или таблетки, предотвратяващи образуването на съсиреци (кумарини), могат да увеличат риска от кървене при едновременно приложение.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Refludan не трябва да се прилага на бременни жени или кърмещи майки.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ REFLUDAN

Вашият лекар ще определи и контролира дозирането и продължителността на лечението Ви с Refludan в зависимост от клиничното Ви състояние, телесно тегло и някои лабораторни изследвания.

Ако имате чувство, че ефектът на Refludan е твърде силен или слаб, уведомете за това Вашия лекар или фармацевт.

Refludan, след като бъде разтворен с подходящ разтворител, ще бъде приложен във вена чрез инжекция, последвана от вливане.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Refludan може да има нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (поне 1 от 10 човека)

- Кървене

Съобщените случаи на кървене включват: анемия или спадане на стойността на хемоглобина без видим източник на кървене, синини, кървене от пункционните места, кървене от носа, кръв в урината, стомашно-чревно кървене, вагинално кървене, ректално кървене, белодробни кръвоизливи, кървене в гръдния кош и около сърцето след оперативни намеси, кръвоизливи в мозъка.

Тежките кръвоизливи особено интракраниалните, може да бъдат фатални. При засилено постмаркетингово наблюдение при ННТ тип II, за фатални кръвоизливи е било съобщавано в 1 % и за интракраниални кръвоизливи в 0,2 % от пациентите. Тежкото кървене може да доведе до намаляване на обема циркулираща кръв, ниско кръвно налягане, шок и клиничните им последствия.

Редки (засягащи по-малко от 1 на 1 000 човека)

- Алергични кожни реакции (включително обрив), сърбеж, топли вълни, повишена температура, тръпки.
- Анафилактични/оидни реакции, включително уртикария, затруднено дишане (напр. спазми), кашлица, остър шум при дишане, събиране на течност в тялото и във вътрешната стена на кръвоносните съдове (включително: оток на лицето, на езика, на гърлото). При тежки случаи, тези нежелани реакции може да доведат до шок и до смърт.
- Реакции на мястото на инжектиране, включително болка.

Ако някоя от тези реакции стане сериозна, или ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК СЕ СЪХРАНЯВА REFLUDAN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се употребява след изтичане на срока на годност посочен върху опаковката и флакона след обозначението "Годен до:".

Да не се съхранява при температура над 25°C. Да не се замразява.

Флаконът да се съхранява в картонената кутия.

Не използвайте Refludan, ако приготвеният разтвор е мътен или съдържа частици.

След разтваряне, Refludan трябва да бъде използван незабавно.

Всяко останало неизползвано количество трябва да бъде изхвърлено в съответствие с изискванията.

6. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Refludan

Активното вещество е лепирудин, рекомбинантен ДНК-продукт, извлечен от дрождени клетки.

Останалите съставки са манитол (E421) и натриев хидроксид за коригиране на рН.

Как изглежда Refludan и какво съдържа опаковката

Refludan представлява бял прах за приготвяне на разтвор за инжекции или инфузии, предлаган във флакон, съдържащ 20 mg лепирудин. Refludan се предлага в опаковки от 1 или 10 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания.

Производител

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg, Германия.

Дата на последна актуализация на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт можете да намерите на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

<-----
Следващата информация е предназначена само за медицински работници:

Указания за употреба и работа:

Общи препоръки

- Разтварянето и по-нататъшното разреждане трябва да се извършват в стерилни условия.
- За разтваряне трябва да се използва вода за инжекции или 9 mg/ml разтвор (0,9 %) на натриев хлорид.
- За по-нататъшно разреждане са подходящи разтвори на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или глюкоза 5 %.
- За бързо пълно разтваряне, инжектирайте 0,4 ml разредител във вакуумирания флакон и внимателно го разклатете. При разтварянето се получава прозрачен безцветен разтвор, обикновено за по-малко от 3 минути.
- Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.
- Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно.
- Преди приложение препаратът трябва да бъде затоплен до стайна температура.
- Всяко неизползвано количество от разтвора трябва да бъде изхвърлено в съответствие с изискванията.
- За инжектиране може да се използват само полипропиленови спринцовки.

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 5 mg/ml

За интравенозно болус инжектиране е нужен разтвор с концентрация 5 mg/ml:

- Разтворете един флакон (20 mg лепирудин) с 0,4 ml вода за инжекции или 9 mg/ml разтвор (0,9 %) на натриев хлорид.
- Крайната концентрация от 5 mg/ml се получава чрез прехвърляне в стерилна спринцовка за еднократна употреба (с обем най-малко 5 ml) и по-нататъшно разреждане до общ обем 4 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 5 % глюкозен разтвор.
- Крайният разтвор трябва да бъде прилаган по начин, зависещ от телесното тегло.

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 2 mg/ml

За непрекъсната интравенозна инфузия е необходим разтвор с концентрация 2 mg/ml:

- Разтворете два флакона (всеки съдържащ 20 mg лепирудин) с по 0,4 ml вода за инжекции или 9 mg/ml разтвор на натриев хлорид (0,9 %).
- Крайната концентрация 2 mg/ml се получава чрез прехвърляне на двата разтвора в една стерилна спринцовка за перфузор за еднократна употреба (обем 50 ml) и по-нататъшно разреждане до общ обем 20 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 5 % глюкозен разтвор.
- Скоростта на инфузия на перфузора трябва да бъде нагласена по начин, зависещ от телесното тегло.
- Спринцовката на перфузора трябва да бъде сменяна най-малко на всеки 12 часа след започването на вливането.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Refludan 50 mg прах за приготвяне на разтвор за инжекционен или инфузионен разтвор Lepirudin (Лепирудин)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или ако забележите неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Refludan и за какво се използва
2. Преди да използвате Refludan
3. Как да използвате Refludan
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Refludan
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА REFLUDAN И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Refludan е антитромботично лекарство.

Антитромботичните средства са лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци (тромбоза).

Refludan се използва за антикоагулация при възрастни пациенти с индуцирана от хепарин тромбоцитопения (HIT) тип II и тромбоемболична болест, изискваща инжектиране на антитромботични лекарства. HIT тип II е заболяване, което може да се развие след като сте лекувани с лекарства, съдържащи хепарин. То представлява определен вид алергия към хепарин. То може да доведе до твърде малък брой тромбоцити в кръвта и/или съсиреци в кръвоносните Ви съдове (тромбоза).

Това може да доведе и до отлагане на съсиреци в органите.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ REFLUDAN

Не използвайте Refludan

- ако сте свръхчувствителни (алергични) към лепирудин, към хирудини или към някоя от останалите съставки на Refludan.
- ако сте бременна или кърмите.

Обърнете специално внимание при употреба на Refludan

Ако имате склонност към кръвене, Вашият лекар ще прецени рисковете от прилагането на Refludan спрямо ползите от него. Затова моля уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали:

- Скорозна пункция на големи кръвоносни съдове или органи
- Аномалия на съдове или органи
- Наскоро прекаран инсулт, инцидент или операция на мозъка

- Високо кръвно налягане
- Възпаление на вътрешната обвивка на сърцето
- Напреднало бъбречно заболяване
- Засилена склонност към кървене
- Скорошна голяма операция
- Скорошно кървене (напр. в мозъка, стомаха/червата, в очите, белите дробове)
- Явни данни за кървене
- Скорошна активна пептична язва
- Възраст > 65 години.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако страдате от намалена бъбречна функция или чернодробна цироза (напреднало заболяване на черния дроб), защото той ще намали дозата.

Трябва също да информирате лекаря си, ако някога сте бил лекуван с Refludan, хирудин или негов аналог.

Употреба на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори такива, които сте купили без рецепта.

Лекарства, давани с цел да се разбиват съсиреци или таблетки, предотвратяващи образуването на съсиреци (кумарини), могат да увеличат риска от кървене при едновременно приложение.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Refludan не трябва да се прилага на бременни жени или кърмещи майки.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ REFLUDAN

Вашият лекар ще определи и контролира дозирането и продължителността на лечението Ви с Refludan в зависимост от клиничното Ви състояние, телесно тегло и някои лабораторни изследвания.

Ако имате чувство, че ефектът на Refludan е твърде силен или слаб, уведомете за това Вашия лекар или фармацевт.

Refludan, след като бъде разтворен с подходящ разтворител, ще бъде приложен във вена чрез инжекция, последвана от вливане.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Refludan може да има нежелани реакции, въпреки че всеки ги получава.

Много чести (поне 1 на всеки 10 човека)

- Кървене

Съобщените случаи на кървене включват: анемия или спадане на стойността на хемоглобина без видим източник на кървене, синини, кървене от пункционните места, кървене от носа, кръв в урината, стомашно-чревно кървене, вагинално кървене, ректално кървене, белодробни кръвоизливи, кървене в гръдния кош и около сърцето след оперативни намеси, кръвоизливи в мозъка.

Тежките кръвоизливи, особено интракраниалните, може да бъдат фатални. При засилено постмаркетингово наблюдение при ННТ тип II, за фатални кръвоизливи е било съобщавано в 1 % и за интракраниални кръвоизливи в 0,2 % от пациентите. Тежкото кървене може да доведе до намаляване на обема циркулираща кръв, ниско кръвно налягане, шок и клиничните им последствия.

Редки (засягащи по-малко от 1 на 1 000 човека)

- Алергични кожни реакции (включително обрив), сърбеж, топли вълни, повишена температура, тръпки.
- Анафилактични/оидни реакции, включително уртикария, затруднено дишане (напр. спазми), кашлица, остър шум при дишане, събиране на течност в тялото и във вътрешната стена на кръвоносните съдове (включително: оток на лицето, на езика, на гърлото). При тежки случаи тези нежелани реакции може да доведат до шок и до смърт.
- Реакции на мястото на инжектиране, включително болка.

Ако някоя от тези реакции стане сериозна, или ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК СЕ СЪХРАНЯВА REFLUDAN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се употребява след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката и флакона след обозначението "Годен до:".

Да не се съхранява при температура над 25°C. Да не се замразява.

Флаконът да се съхранява в картонената кутия.

Не използвайте Refludan, ако приготвеният разтвор е мътен или съдържа частици.

След разтваряне Refludan трябва да бъде използван незабавно.

Всяко останало неизползвано количество трябва да бъде изхвърлено в съответствие с изискванията.

6. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Refludan

Активното вещество е лепирудин, рекомбинантен ДНК-продукт, извлечен от дрождени клетки.

Останалите съставки са манитол (E421) и натриев хидроксид за коригиране на рН.

Как изглежда Refludan и какво съдържа опаковката

Refludan представлява бял прах за приготвяне на разтвор за инжекции или инфузии, предлаган във флакон, съдържащ 20 mg лепирудин. Refludan се предлага в опаковки от 1 или 10 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Великобритания.

Производител

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg, Германия.

Дата на последна актуализация на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт можете да намерите на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

<-----
Следващата информация е предназначена само за медицински работници:

Указания за употреба и работа:

Общи препоръки

- Разтварянето и по-нататъшното разреждане трябва да се извършват в стерилни условия.
- За разтваряне трябва да се използва вода за инжекции или 9 mg/ml разтвор (0,9 %) на натриев хлорид.
- За по-нататъшно разреждане са подходящи разтвори на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или глюкоза 5 %.
- За бързо пълно разтваряне инжектирайте 1 ml разредител във вакуумирания флакон и внимателно го разклатете. При разтварянето се получава прозрачен безцветен разтвор, обикновено за по-малко от 3 минути.
- Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат частици.
- Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно.
- Преди приложение препаратът трябва да бъде затоплен до стайна температура.
- Всяко неизползвано количество от разтвора трябва да бъде изхвърлено в съответствие с изискванията.
- За инжектиране може да се използват само полипропиленови спринцовки.

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 5 mg/ml

За интравенозно болус инжектиране е нужен разтвор с концентрация 5 mg/ml:

- Разтворете един флакон (50 mg лепирудин) с 1 ml вода за инжекции или 9 mg/ml разтвор (0,9 %) на натриев хлорид.
- Крайната концентрация от 5 mg/ml се получава чрез прехвърляне в стерилна спринцовка за еднократна употреба (с обем най-малко 10 ml) и по-нататъшно разреждане до общ обем 10 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 5 % глюкозен разтвор.
- Крайният разтвор трябва да бъде прилаган по начин, зависещ от телесното тегло.

Подготвяне на разтвор на Refludan с концентрация 2 mg/ml

За непрекъсната интравенозна инфузия е необходим разтвор с концентрация 2 mg/ml:

- Разтворете два флакона (всеки съдържащ 50 mg лепирудин) с по 1 ml вода за инжекции или 9 mg/ml разтвор на натриев хлорид (0,9 %).
- Крайната концентрация 2 mg/ml се получава чрез прехвърляне на двата разтвора в една стерилна спринцовка за перфузор за еднократна употреба (обем 50 ml) и по-нататъшно разреждане до общ обем 50 ml с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 5 % глюкозен разтвор.
- Скоростта на инфузия на перфузора трябва да бъде нагласена по начин, зависещ от телесното тегло.
- Спринцовката на перфузора трябва да бъде сменяна най-малко на всеки 12 часа след започването на вливането.