

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Refludan 20 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg lepirudinum.

(Lepirudin je rekombinantní DNA produkt derivovaný z buněk kvasinek)

Pomocné látky viz 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Antikoagulační léčba u dospělých pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II a tromboembolickou chorobou vyžadující parenterální antitrombotickou terapii.

Diagnóza by měla být potvrzena pomocí HIPAA (test heparinem indukované aktivace destiček) nebo obdobným testem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Refludanem by měla být zahájena pod vedením lékaře se zkušeností s poruchami koagulace.

#### Zahajovací dávka

Antikoagulační léčba u dospělých pacientů s HIT typu II a tromboembolickou chorobou:

- 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti jako intravenózní bolus,
- pokračování s dávkou 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti/hodinu v kontinuální intravenózní infúzi po dobu 2 až 10 dní nebo déle, bude-li klinicky indikováno.

Za normálních okolností dávkování závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Toto platí do tělesné hmotnosti pacienta 110 kg. U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 110 kg by dávka již neměla být zvyšována nad dávku pro 110 kg tělesné hmotnosti (viz také tabulky 2 a 3 níže).

#### Sledování a úprava režimu dávkování Refludanu

#### Standardní doporučení

##### Sledování:

- Obecně vzato, dávkování (rychlost infúze) by mělo upraveno podle hodnot aktivovaného parciálního tromboplastinového času, aPTT.
- První vyšetření aPTT by mělo být provedeno za 4 hodiny po zahájení terapie Refludanem.
- Hodnoty aPTT by měly být sledovány nejméně jedenkrát za den. Častější kontroly mohou být zapotřebí například u pacientů s poškozením ledvin nebo se zvýšeným rizikem krvácení.

- Cílové rozpětí (terapeutické rozmezí) pro aPTT:
  - S použitím „Actinu FS“ nebo „Neothromtinu“ u automatických koagulometrů je cílovým rozmezím pro aPTT 1,5 až trojnásobné prodloužení normálních kontrolních hodnot.
  - S jinými reagensy by měl být horní limit terapeutického rozmezí pro aPTT snížen na 2,5 násobné prodloužení normálních kontrolních hodnot.
  - K získání specifických a přesných hranic aPTT je možné kalibrovat použité laboratorní vybavení/zkušební reagentie smísením standardizované humánní plasmy s 0,15 µg/ml lepirudinu (dolní hranice) a s 1,5 µg/ml lepirudinu (horní hranice).

#### Úpravy dávky:

- Jakákoliv hodnota aPTT mimo cílové rozmezí by měla být ověřena bezprostředně před rozhodnutím o úpravě dávky, pokud neexistuje klinická potřeba okamžitě reagovat.
- Pokud bude ověřená hodnota aPTT nad cílovým rozmezím, infuze by měla být zastavena na dvě hodiny. Při opětovném zahájení by rychlost infuze měla být snížena o 50 % (a neměl by být podán žádný dodatečný intravenózní bolus). Hodnota aPTT by měla být stanovena znovu za 4 hodiny.
- Pokud bude ověřená hodnota aPTT pod cílovým rozmezím, rychlost infuze by měla být zvýšena o 20 %. Hodnota aPTT by měla být stanovena znovu za 4 hodiny.
- Obecně vzato by neměla být překročena rychlost infuze 0,21 mg/kg/h bez kontroly abnormalit koagulace, které mohou zabránit odpovídající odpovědi aPTT.

#### Doporučení po pacienty plánované k převedení na perorální antikoagulancia

Pokud se plánuje, že po terapii Recludanem bude pacient převeden na perorální antikoagulaci deriváty kumarinu (antagonisté vitamínu K), je třeba postupovat následovně: Kumarinové deriváty by měly být zahájeny pouze v případě, že se počet destiček normalizuje. Zamýšlená udržovací dávka by měla být zahájena bez zátěžové dávky. S cílem vyhnout se protrombotickým účinkům v okamžiku nasazení kumarinu pokračujte v parenterální antikoagulační léčbě po dobu 4 až 5 dnů (pro informaci viz příbalový leták daného perorálního antikoagulancia). Parenterální přípravek může být ukončen, až se Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) stabilizuje v požadovaném cílovém rozmezí.

#### Doporučení pro použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Jelikož je lepirudin téměř výhradně vylučován a metabolizován ledvinami (viz také 5.2), před jeho podáním je třeba zhodnotit stav renálních funkcí. V případě poškození ledvin může dojít k relativnímu předávkování i při podávání standardních dávek. V případě známé nebo suspektní renální insuficience (clearance kreatininu pod 60 ml/min nebo hodnota kreatininu nad 15 mg/l [133 µmol/l]) se musí snížit dávka bolusu a rychlost infuze.

V klinických studiích nebyl Recludan terapeuticky podáván pacientům s HIT typu II se signifikantním poškozením ledvin. Následující doporučení pro dávkování je založeno na studiích s použitím jedné dávky u malého počtu pacientů s poškozením ledvin. Z tohoto důvodu jsou tato doporučení pouze orientační.

Pokud je to možné, úprava dávkování by měla být založena na hodnotách clearance kreatininu získaných spolehlivou metodou (24 hodinový sběr moči). Ve všech ostatních případech je úprava dávky založena na hodnotách kreatininu.

Ve všech případech je potřeba snížit dávku bolusu na 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Rychlost infuze musí být snížena podle pokynů v tabulce 1. Je nutné provádět další sledování aPTT.

**Tabulka 1:** Snížení rychlosti infúze u pacientů s poruchou funkce ledvin

| Clearance kreatininu<br>[ml/min] | Hodnota kreatininu<br>[mg/l (μmol/l)] | Upravená rychlost infúze<br>[% původní dávky] |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 45 – 60                          | 16 – 20 (141 - 177)                   | 50 %                                          |
| 30 – 44                          | 21 – 30 (178 - 265)                   | 30 %                                          |
| 15 – 29                          | 31 - 60 (266 - 530)                   | 15 %                                          |
| nižší než 15*                    | vyšší než 60 (530)*                   | nepodávejte nebo UKONČETE infúzi!*            |

\* U pacientů na hemodialýze nebo v případě akutního selhání ledvin (clearance kreatininu pod 15 ml/min nebo hodnota kreatininu nad 60 mg/l [530 μmol/l]) se infúze Recludanu nesmí podat nebo musí být ukončena.

Pouze pokud hodnoty aPTT klesly pod dolní hranici terapeutického rozmezí (viz Sledování: léčebné rozmezí), lze uvažovat další podání intravenózního bolusu v dávce 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti každý druhý den.

### **Způsob podání**

Rozpusťte lyofilizát, jak je popsáno v 6.6.

#### **Iniciální intravenózní bolus:**

K injekci intravenózního bolusu je zapotřebí roztoku o koncentraci 5 mg/ml.

**Intravenózní injekci aplikujte pomalu.**

**Tabulka 2:** Příklady standardního injekčního objemu podle tělesné hmotnosti

| Tělesná hmotnost<br>[kg] | Injekční objem [ml]               |                                   |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                          | Dávka 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti | Dávka 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti |
| 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                               |

#### **Intravenózní infúze:**

Ke kontinuální intravenózní infúzi je zapotřebí roztoku o koncentraci 2 mg/ml.

Rychlost automatického perfuzoru [v ml za hodinu] musí být nastavena podle tělesné hmotnosti.

**Tabulka 3:** Příklady standardní rychlosti infúze podle tělesné hmotnosti

| Tělesná hmotnost<br>[kg] | Rychlost infúze [ml/min]             |                                     |
|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|                          | Dávka 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti/h | Dávka 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti/h |
| 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 Kontraindikace

- Hypersensitivita na lepirudin, hirudiny nebo na kteroukoliv pomocnou látku
- Těhotenství a kojení

Obecně se nedoporučuje podávat Refludan v případech aktivního krvácení nebo tendence ke krvácení. Lékař by měl pečlivě zvážit riziko podání Refludanu vůči předpokládaným přínosům této léčby a vzít v úvahu možná opatření ke kontrole krvácení.

Stavy se zvýšeným rizikem krvácení zahrnují zejména následující:

- Punkce velkých cév nebo biopsie orgánu v nedávné době
- Cévní nebo orgánová anomálie
- Cerebrovaskulární příhoda, cévní mozková příhoda nebo intracerebrální chirurgický výkon v nedávné době
- Těžká neuspokojivě léčená hypertenze
- Bakteriální endokarditida
- Pokročilá porucha funkce ledvin
- Hemoragická diatéza
- Velký chirurgický zákrok v nedávné době
- Krvácení v nedávné době (například intrakraniální, gastrointestinální, intraokulární, plicní)
- Zjevné známky krvácení.
- Aktivní peptický vřed v nedávné době.
- Věk nad 65 let.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

- Anafylaxe: Refludan může vyvolat alergickou reakci včetně anafylaxe a šoku (viz odstavec 4.8, Nežádoucí účinky). Anafylaktická reakce s úmrtím byla hlášena u pacientů, jimž byl Refludan podán opakovaně, a to při druhém nebo dalším cyklu terapie. Z tohoto důvodu musí být zváženy alternativní způsoby léčby před rozhodnutím. Refludan opakovaně podat pacientovi. Jelikož jsou tyto reakce imunologicky zprostředkované, ve vyšším riziku mohou být i pacienti, kteří byli v nedávné době léčeni hirudinem nebo analogem hirudinu. Léčba Refludanem by měla být zahájena pouze za předpokladu, že je bezprostředně k dispozici lékařská péče a terapie anafylaktických reakcí.
- Pacienti by měli být informováni, že jsou léčeni Refludanem.
- V případě poškození ledvin může dojít k relativnímu předávkování i při podávání standardních dávek. Z tohoto důvodu by měl ošetřující lékař pečlivě zvážit riziko aplikace léčiva v porovnání s jeho očekávanými přínosy. Může dojít k tomu, že nebude možné pacientům s poškozením ledvin podat léčbu s lepirudinem. V případech známé nebo suspektní renální insuficience musí být rychlost infuze snížena (viz 4.2. a 5.2).
- S podáváním lepirudinu u pacientů s významnou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti. Vylučování lepirudinu ledvinami může být ovlivněno jaterní cirhózou. Závažné poškození jater (např. jaterní cirhóza) může zvýšit antikoagulační účinek lepirudinu díky sekundárním koagulačním defektům při snížené tvorbě vitamín K dependentních koagulačních faktorů.
- U přibližně 40 % pacientů s HIT typu II byla pozorována tvorba protilátek proti hirudin, a to zvláště v případech, že léčba trvala déle než 5 dnů. To může vést k zesílení antikoagulačního účinku lepirudinu, nejspíše díky prodloužení renální eliminace aktivních komplexů lepirudin-antihirudin. Během prolongované terapie je z těchto důvodů nutné přísné sledování aPTT. Nebyl zjištěn žádný důkaz neutralizace lepirudinu ani alergické reakce provázené pozitivitou protilátkového testu.
- Zkušenost s kombinovanou terapií s trombolytickými přípravky u pacientů s HIT typu II je velmi omezená. Jelikož je riziko závažného krvácení v těchto případech značné, dávka Refludanu by měla být výrazně snížena. Optimální režim dávkování Refludanu za těchto okolností není znám.
- Použití v pediatrii: Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

- Starší pacienti: U pacientů v pokročilém věku existuje během antikoagulační léčby zvýšené riziko krvácivých komplikací. U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin s ohledem na dávku lepirudin. U starších pacientů není zapotřebí žádná zvláštní úprava dávkování. Úprava dávky je založena na renálních funkcích, tělesné hmotnosti a aPTT (viz 4.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Formální studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Souběžná léčba trombolitiky (např. rt-PA nebo streptokinázou) může

- zvýšit riziko krvácivých komplikací
- značně zesílit účinek Refludanu na prodloužení aPTT.

Souběžná léčba s použitím kumarinových derivátů (antagonisté vitamínu K) a léků, které ovlivňují funkci destiček, může rovněž zvýšit riziko krvácení.

Souběžná léčba s použitím

- antiagregačních léčiv jiných než kyselina acetylosalicylová, jako jsou tiklopidin nebo klopidoogrel,
  - antagonistů receptoru GpIIb/IIIa, jako jsou eptifibatid, tirofiban nebo abciximab,
  - jiných trombinových inhibitorů, jako jsou nízkomolekulární hepariny,
- nebyla hodnocena.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Bezpečnost Refludanu v těhotenství a během kojení nebyla stanovena.

Ve standardní studii embryofetální toxicity bylo pozorováno zkrácené přežití mláďat a samic.

V současné době nejsou k dispozici žádné informace o použití Refludanu během kojení.

Z tohoto důvodu by Refludan neměl být podáván těhotným ženám a kojícím matkám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Neuplatňuje se.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Většina nežádoucích účinků, s nimiž se setkali pacienti užívající Refludan, byla spojena s krvácením (>1/10). Život ohrožující krvácení (včetně nitrolebečního krvácení) se vyskytovalo méně často (>1/1000 až 1/100) u pacientů s akutním koronárním syndromem, který byl zahrnutý do klinických studií. Při zintenzivněném postmarketingovém sledování pacientů s HIT typu II se vyskytlo smrtelné krvácení u 1% a intrakraniální krvácení u 0,2% pacientů.

Nežádoucí účinky ohlášené při používání Refluidanu jsou uvedené v tabulce níže:

| Velmi časté (> 1/10), Časté (>1/100, <1/10), Méně časté (>1/1000, <1/100), Vzácné (>1/10 000, <1/1000), Velmi vzácné (<1/10 000) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                                                                                  | Velmi časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Vzácné                                                                                                                         |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Anafylaktické/anafylaktoidní reakce                                                                                            |
| <b>Cévní poruchy</b>                                                                                                             | Anémie nebo pokles hodnoty hemoglobinu bez zřejmé příčiny<br>krvácení<br>Hematom<br>Krvácení z místa vpichu<br>Epistaxe<br>Hematurie<br>Gastrointestinální krvácení<br>Vaginální krvácení<br>Krvácení z konečníku<br>Plicní hemoragie<br>Pooperační hemotorax<br>Hemoperikardium<br>Intrakraniální krvácení | Návaly horka<br>Šok včetně šoku se smrtelnými následky                                                                         |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kašel<br>Stridor<br>Dušnost                                                                                                    |
| <b>Poruchy kůže a podkoží</b>                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Alergické kožní reakce (včetně vyrážek)<br>Svědění<br>Kopřivka<br>Angioedém (včetně: edému tváře, edému jazyka, edému hrtanu;) |
| <b>Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Horečka<br>Zimnice<br>Reakce v místě vpichu včetně bolesti.                                                                    |

#### 4.9 Předávkování

V případě předávkování může dojít ke zvýšení rizika krvácení.

V současné době není k dispozici žádná specifická antidotum lepirudinu. Pokud se vyskytne život ohrožující krvácení a existuje-li podezření na excesivní plasmatické hladiny lepirudinu, je nezbytně nutné dodržet následující pokyny:

- Okamžitě UKONČIT podávání Refluidanu
- Vyšetřit aPTT a ostatní koagulační parametry podle potřeby
- Stanovit hodnotu hemoglobinu a připravit krevní transfúzi
- Postupovat podle platných doporučení pro šokovou terapii.

Individuální případy a data získaná *in vitro* naznačují, že v této situaci může být vhodná buď hemofiltrace nebo hemodialýza (s použitím vysokoprůtokových dialyzačních membrán s mezním bodem 50 000 daltonů).

Výsledky ze studií na prasatech ukázaly, že použití von Willebrandova faktoru (vWF, 66 I.U./kg tělesné hmotnosti) značně snížilo dobu krvácení.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika (ATC kód: B01AX [jiná antikoagulantia])

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) je rekombinantní hirudin derivovaný z buněk kvasinek. Polypeptid složený ze 65 aminokyselin o molekulární hmotnosti 6979,5 daltonů. Přirozený hirudin je produkován ve stopových množstvích jako skupina vysoce homologních isopolypeptidů pijavkou lékařskou *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin je vysoce specifický přímý inhibitor trombinu. Jeho aktivita se měří pomocí chromogenního testu. Jedna antitrombinová jednotka (ATU) představuje množství hirudinu, které neutralizuje jednu jednotku přípravku trombinu WHO 89/588. Specifická aktivita lepirudinu je přibližně 16 000 ATU/mg.

Mechanismus účinku lepirudinu není závislý na antitrombinu III. Destičkový faktor 4 neinhibuje lepirudin. Jedna molekula hirudinu se váže na jednu molekulu trombinu, a tím blokuje trombogenní aktivitu trombinu.

Následkem toho jsou ovlivněna všechna koagulační vyšetření závislá na aktivitě trombinu, např. vzestup hodnot aPTT v závislosti na dávce.

Klinické údaje o HIT typu II v tomto SPC jsou založeny na datech ze dvou prospektivních klinických studií, zahrnujících celkem 198 pacientů s HIT typu II léčených ReFludanem. V indikaci HIT typu II s tromboembolickou chorobou (125 pacientů) byla celková mortalita během studie přibližně 9 %, zatímco amputace a nové tromboembolické komplikace byly zaznamenány u 6 % pacientů u HIT typu II a 10 % pacientů s tromboembolickou chorobou.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lepirudinu po intra-venózním podání jsou dobře popsány s použitím dvoukompartmentového modelu. Distribuce je v zásadě omezena na extracelulární tekutiny a je charakterizována počátečním poločasem přibližně 10 minut. Eliminace probíhá jako proces prvního řádu a je charakterizována terminálním poločasem přibližně 1,3 hodiny u mladých zdravých dobrovolníků.

Exkrece i metabolismus probíhá v ledvinách a přibližně 45 % podávané dávky podané dávky je detekovatelný v moči. Přibližně 35 % dávky se vylučuje močí v nezměněné podobě.

Systémová clearance lepirudinu klesá proporcionálně k aktuální rychlosti glomerulární filtrace. U žen je systémová clearance přibližně o 25 % nižší než u mužských pacientů.

U starších pacientů je systémová clearance přibližně o 25 % nižší než u mladších nemocných. Věk sám o sobě způsobuje 7 % snížení clearance lepirudinu v rozmezí od 30 do 70 let. Většinou je rozdíl v clearance mezi mladšími a staršími pacienty způsoben rozdíly ve funkci ledvin. U pacientů s terminální renální insuficiencí byl pozorován prodloužený eliminační poločas okolo 2 dnů.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Celková toxicita

Studie toxicity s jednorázovým podáním a podáním opakovaných dávek u myší, potkanů a opic upozornily na nežádoucí účinky, jež lze očekávat v souvislosti s vystupňovaným farmakodynamickým účinkem lepirudinu. U opic došlo k výskytu retinálních hemoragií. Dále u potkanů byla pozorována středně závažná sinushistiocytóza regionálních lymfatických uzlin a zmenšení hemosiderinových deposit ve slezině. Protilátky proti hirudinu, které se objevily u několika léčených opic, způsobily prodloužení terminálního poločasu a zvýšení systémové expozice lepirudinu.

## Mutagenicita

Ve standardním souboru testů neměl lepirudin žádné mutagenní ani klastogenní účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

- Mannitol
- Hydroxid sodný pro úpravu pH 7

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky vyjma těch, které jsou uvedeny v 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po rozpuštění: okamžitě použijte.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

*Injekční lahvička:*

Injekční lahvička z čirého skla (sklo typu I) s infuzní zátkou z bromobutylové pryže, hliníkovým těsněním a plastickým odnímatelným víčkem.

*Balení:*

- Balení s 1 injekční lahvičkou
- Balení s 10 injekčními lahvičkami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

#### Všeobecná doporučení

- Rozpuštění a další rozředění se musí provádět za sterilních podmínek.
- Pro rozpuštění se musí používat voda pro injekce nebo roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
- Pro další rozředění je vhodné používat roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5 % roztok glukózy.
- Pro rychlé a úplné rozpuštění vstříkněte 0,4 ml rozpouštědla do vakuové injekční lahvičky a lehce ji protřepte. Při rozpouštění se obvykle získá průhledný, bezbarvý roztok za méně než 3 minuty.
- Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.
- Roztok musí být ihned použit.
- Před podáním je třeba ohřát přípravek na pokojovou teplotu.
- Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být znehodnocen vhodným způsobem.
- Pro injekční podání se smí použít pouze polypropylenové injekční stříkačky.

#### Příprava roztoku Recludanu o koncentraci 5 mg/ml

K injekci intravenózního bolusu je zapotřebí roztoku o koncentraci 5 mg/ml:

- Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (20 mg lepirudinu) v 0,4 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 5 mg/ml se získá převedením do sterilní injekční stříkačky na jedno použití (nejméně o objemu 5 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 4 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Konečný roztok musí být podáván v závislosti na tělesné hmotnosti (viz odstavec 4.2).

#### Příprava roztoku Recludanu o koncentraci 2 mg/ml

Ke kontinuální intravenózní infuzi je zapotřebí roztoku o koncentraci 2 mg/ml:

- Rozpusťte obsah dvou injekčních lahviček (každá o obsahu 20 mg lepirudinu) v 0,4 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 2 mg/ml se získá převedením obou roztoků do jedné sterilní injekční stříkačky na jedno použití (o objemu 50 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 20 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Rychlost infuze automatického perfuzoru se musí nastavit v závislosti na tělesné hmotnosti (viz odstavec 4.2).
- Injekční stříkačka perfuzoru se musí měnit nejméně jednou za každých 12 hodin po zahájení infuze.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, U311 1DB, Velká Británie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

|                 |                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/97/035/003 | REFLUDAN -20 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku – 1 injekční lahvička    |
| EU/1/97/035/004 | REFLUDAN -20 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku – 10 injekčních lahviček |

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace : 13-03-1997

Datum posledního prodloužení: 05-03-2007

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na webové stránce Evropského úřadu pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Refludan 50 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg lepirudinum.

(Lepirudin je rekombinantní DNA produkt derivovaný z buněk kvasinek)

Pomocné látky viz 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Antikoagulační léčba u dospělých pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II a tromboembolickou chorobou vyžadující parenterální antitrombotickou terapii.

Diagnóza by měla být potvrzena pomocí HIPAA (test heparinem indukované aktivace destiček) nebo obdobným testem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie Refludanem by měla být zahájena pod vedením lékaře se zkušeností s poruchami koagulace.

#### Zahajovací dávka

Antikoagulační léčba u dospělých pacientů s HIT typu II a tromboembolickou chorobou:

- 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti jako intravenózní bolus,
- pokračování s dávkou 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti/hodinu v kontinuální intravenózní infúzi po dobu 2 až 10 dní nebo déle, bude-li klinicky indikováno.

Za normálních okolností dávkování závisí na tělesné hmotnosti pacienta. Toto platí do tělesné hmotnosti pacienta 110 kg. U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 110 kg by dávka již neměla být zvyšována nad dávku pro 110 kg tělesné hmotnosti (viz také 4.2.2 a 4.2.3, tabulky 2 a 3 níže).

#### Sledování a úprava režimu dávkování Refludanu

#### Standardní doporučení

##### Sledování:

- Obecně vzato, dávkování (rychlost infúze) by mělo upraveno podle hodnot aktivovaného parciálního tromboplastinového času, aPTT.
- První vyšetření aPTT by mělo být provedeno za 4 hodiny po zahájení terapie Refludanem.
- Hodnoty aPTT by měly být sledovány nejméně jedenkrát za den. Častější kontroly mohou být zapotřebí například u pacientů s poškozením ledvin nebo se zvýšeným rizikem krvácení.

- Cílové rozpětí (terapeutické rozmezí) pro aPTT:
  - S použitím „Actinu FS“ nebo „Neothromtinu“ u automatických koagulometrů je cílovým rozmezím pro aPTT 1,5 až trojnásobné prodloužení normálních kontrolních hodnot.
  - S jinými reagensy by měl být horní limit terapeutického rozmezí pro aPTT snížen na 2,5 násobné prodloužení normálních kontrolních hodnot.
  - K získání specifických a přesných hranic aPTT je možné kalibrovat použité laboratorní vybavení/zkušební reagentie smísením standardizované humánní plasmy s 0,15 µg/ml lepirudinu (dolní hranice) a s 1,5 µg/ml lepirudinu (horní hranice).

#### Úpravy dávky:

- Jakákoliv hodnota aPTT mimo cílové rozmezí by měla být ověřena bezprostředně před rozhodnutím o úpravě dávky, pokud neexistuje klinická potřeba okamžitě reagovat.
- Pokud bude ověřená hodnota aPTT nad cílovým rozmezím, infuze by měla být zastavena na dvě hodiny. Při opětovném zahájení by rychlost infuze měla být snížena o 50 % (a neměl by být podán žádný dodatečný intravenózní bolus). Hodnota aPTT by měla být stanovena znovu za 4 hodiny.
- Pokud bude ověřená hodnota aPTT pod cílovým rozmezím, rychlost infuze by měla být zvýšena o 20 %. Hodnota aPTT by měla být stanovena znovu za 4 hodiny.
- Obecně vzato by neměla být překročena rychlost infuze 0,21 mg/kg/h bez kontroly abnormalit koagulace, které mohou zabránit odpovídající odpovědi aPTT.

#### Doporučení po pacienty plánované k převedení na perorální antikoagulancia

Pokud se plánuje, že po terapii Recludanem bude pacient převeden na perorální antikoagulaci deriváty kumarinu (antagonisté vitamínu K), je třeba postupovat následovně: Kumarinové deriváty by měly být zahájeny pouze v případě, že se počet destiček normalizuje. Zamýšlená udržovací dávka by měla být zahájena bez zátěžové dávky. S cílem vyhnout se protrombotickým účinkům v okamžiku nasazení kumarinu pokračujte v parenterální antikoagulační léčbě po dobu 4 až 5 dnů (pro informaci viz příbalový leták daného perorálního antikoagulancia). Parenterální přípravek může být ukončen, až se Mezinárodně normalizovaný poměr (INR) stabilizuje v požadovaném cílovém rozmezí.

#### Doporučení pro použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Jelikož je lepirudin téměř výhradně vylučován a metabolizován ledvinami (viz také 5.2), před jeho podáním je třeba zhodnotit stav renálních funkcí. V případě poškození ledvin může dojít k relativnímu předávkování i při podávání standardních dávek. V případě známé nebo suspektní renální insuficience (clearance kreatininu pod 60 ml/min nebo hodnota kreatininu nad 15 mg/l [133 µmol/l]) se musí snížit dávka bolusu a rychlost infuze.

V klinických studiích nebyl Recludan terapeuticky podáván pacientům s HIT typu II se signifikantním poškozením ledvin. Následující doporučení pro dávkování je založeno na studiích s použitím jedné dávky u malého počtu pacientů s poškozením ledvin. Z tohoto důvodu jsou tato doporučení pouze orientační.

Pokud je to možné, úprava dávkování by měla být založena na hodnotách clearance kreatininu získaných spolehlivou metodou (24 hodinový sběr moči). Ve všech ostatních případech je úprava dávky založena na hodnotách kreatininu.

Ve všech případech je potřeba snížit dávku bolusu na 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Rychlost infuze musí být snížena podle pokynů v tabulce 1. Je nutné provádět další sledování aPTT.

**Tabulka 1:** Snížení rychlosti infúze u pacientů s poruchou funkce ledvin

| <b>Clearance kreatininu</b><br>[ml/min] | <b>Hodnota kreatininu</b><br>[mg/l (μmol/l)] | <b>Upravená rychlost infúze</b><br>[% původní dávky] |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 45 – 60                                 | 16 – 20 (141 - 177)                          | 50 %                                                 |
| 30 – 44                                 | 21 – 30 (178 - 265)                          | 30 %                                                 |
| 15 – 29                                 | 31 - 60 (266 - 530)                          | 15 %                                                 |
| nižší než 15*                           | vyšší než 60 (530)*                          | nepodávejte nebo UKONČETE infúzi!*                   |

\* U pacientů na hemodialýze nebo v případě akutního selhání ledvin (clearance kreatininu pod 15 ml/min nebo hodnota kreatininu nad 60 mg/l [530 μmol/l]) se infúze Recludanu nesmí podat nebo musí být ukončena.

Pouze pokud hodnoty aPTT klesly pod dolní hranici terapeutického rozmezí (viz Sledování: léčebné rozmezí), lze uvažovat další podání intravenózního bolusu v dávce 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti každý druhý den.

### **Způsob podání**

Rozpusťte lyofilizát, jak je popsáno v 6.6.

#### **Iniciální intravenózní bolus:**

K intravenózní injekci bolusu je zapotřebí roztoku o koncentraci 5 mg/ml.

**Intravenózní injekci aplikujte pomalu.**

**Tabulka 2:** Příklady standardního injekčního objemu podle tělesné hmotnosti

| <b>Tělesná hmotnost</b><br>[kg] | <b>Injekční objem [ml]</b>               |                                          |
|---------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                 | <b>Dávka 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti</b> | <b>Dávka 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti</b> |
| 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                                      |

#### **Intravenózní infúze:**

Ke kontinuální intravenózní infúzi je zapotřebí roztoku o koncentraci 2 mg/ml.

Rychlost automatického perfuzoru [v ml za hodinu] musí být nastavena podle tělesné hmotnosti.

**Tabulka 3:** Příklady standardní rychlosti infúze podle tělesné hmotnosti

| <b>Tělesná hmotnost</b><br>[kg] | <b>Rychlost infúze [ml/min]</b>             |                                            |
|---------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                 | <b>Dávka 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti/h</b> | <b>Dávka 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti/h</b> |
| 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 Kontraindikace

- Hypersensitivita na lepirudin, hirudiny nebo na kteroukoliv pomocnou látku
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

Obecně se nedoporučuje podávat Refludan v případech aktivního krvácení nebo tendence ke krvácení. Lékař by měl pečlivě zvážit riziko podání Refludanu vůči předpokládaným přínosům této léčby a vzít v úvahu možná opatření ke kontrole krvácení.

Stavy se zvýšeným rizikem krvácení zahrnují zejména následující:

- Punkce velkých cév nebo biopsie orgánu v nedávné době
- Cévní nebo orgánová anomálie
- Cerebrovaskulární příhoda, cévní mozková příhoda nebo intracerebrální chirurgický výkon v nedávné době
- Těžká neuspokojivě léčená hypertenze
- Bakteriální endokarditida
- Pokročilá porucha funkce ledvin
- Hemoragická diatéza
- Velký chirurgický zákrok v nedávné době
- Krvácení v nedávné době (například intrakraniální, gastrointestinální, intraokulární, plicní)
- Zjevné známky krvácení.
- Aktivní peptický vřed v nedávné době.
- Věk nad 65 let.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

- Anafylaxe: Refludan může vyvolat alergickou reakci včetně anafylaxe a šoku (viz odstavec 4.8, Nežádoucí účinky). Anafylaktická reakce s úmrtím byla hlášena u pacientů, jimž byl Refludan podán opakovaně, a to při druhém nebo dalším cyklu terapie. Z tohoto důvodu musí být zváženy alternativní způsoby léčby před rozhodnutím Refludan opakovaně podat pacientovi. Jelikož jsou tyto reakce imunologicky zprostředkované, ve vyšším riziku mohou být i pacienti, kteří byli v nedávné době léčeni hirudinem nebo analogem hirudinu. Léčba Refludanem by měla být zahájena pouze za předpokladu, že je bezprostředně k dispozici lékařská péče a terapie anafylaktických reakcí.
- Pacienti by měli být informováni, že jsou léčeni Refludanem.
- V případě poškození ledvin může dojít k relativnímu předávkování i při podávání standardních dávek. Z tohoto důvodu by měl ošetřující lékař pečlivě zvážit riziko aplikace léčiva v porovnání s jeho očekávanými přínosy. Může dojít k tomu, že nebude možné pacientům s poškozením ledvin podat léčbu s lepirudinem. V případech známé nebo suspektní renální insuficience musí být rychlost infuze snížena (viz 4.2. a 5.2).
- S podáváním lepirudinu u pacientů s významnou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti. Vylučování lepirudinu ledvinami může být ovlivněno jaterní cirhózou. Závažné poškození jater (např. jaterní cirhóza) může zvýšit antikoagulační účinek lepirudinu díky sekundárním koagulačním defektům při snížené tvorbě vitamín K dependentních koagulačních faktorů.
- U přibližně 40 % pacientů s HIT typu II byla pozorována tvorba protilátek proti hirudin, a to zvláště v případech, že léčba trvala déle než 5 dnů. To může vést k zesílení antikoagulačního účinku lepirudinu, nejspíše díky prodloužení renální eliminace aktivních komplexů lepirudin-antihirudin. Během prolongované terapie je z těchto důvodů nutné přísné sledování aPTT. Nebyl zjištěn žádný důkaz neutralizace lepirudinu ani alergické reakce provázené pozitivitou protilátkového testu.
- Zkušenost s kombinovanou terapií s trombolytickými přípravky u pacientů s HIT typu II je velmi omezená. Jelikož je riziko závažného krvácení v těchto případech značné, dávka Refludanu by měla být výrazně snížena. Optimální režim dávkování Refludanu za těchto okolností není znám.
- Použití v pediatrii: Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

- Starší pacienti: U pacientů v pokročilém věku existuje během antikoagulační léčby zvýšené riziko krvácivých komplikací. U starších pacientů je třeba vzít v úvahu možnost snížení funkce ledvin s ohledem na dávku lepirudin. U starších pacientů není zapotřebí žádná zvláštní úprava dávkování. Úprava dávky je založena na renálních funkcích, tělesné hmotnosti a aPTT (viz 4.2).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Formální studie lékových interakcí nebyly provedeny.

Souběžná léčba trombolitiky (např. rt-PA nebo streptokinázou) může

- zvýšit riziko krvácivých komplikací
- značně zesílit účinek Refludanu na prodloužení aPTT.

Souběžná léčba s použitím kumarinových derivátů (antagonisté vitamínu K) a léků, které ovlivňují funkci destiček, může rovněž zvýšit riziko krvácení.

Souběžná léčba s použitím

- antiagregačních léčiv jiných než kyselina acetylosalicylová, jako jsou tiklopidin nebo klopidoogrel,
  - antagonistů receptoru GpIIb/IIIa, jako jsou eptifibatid, tirofiban nebo abciximab,
  - jiných trombinových inhibitorů, jako jsou nízkomolekulární hepariny,
- nebyla hodnocena.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Bezpečnost Refludanu v těhotenství a během kojení nebyla stanovena.

Ve standardní studii embryofetální toxicity bylo pozorováno zkrácené přežití mláďat a samic.

V současné době nejsou k dispozici žádné informace o použití Refludanu během kojení.

Z tohoto důvodu by Refludan neměl být podáván těhotným ženám a kojícím matkám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Neuplatňuje se.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Většina nežádoucích účinků, s nimiž se setkali pacienti užívající Refludan, byla spojena s krvácením (>1/10). Život ohrožující krvácení (včetně vnitřního krvácení) se vyskytovalo zřídka (>1/1000 až 1/100) u pacientů s akutním cévním syndromem, který byl zahrnutý do klinických studií. Při zintenzivněném postmarketingovém stálém pozorování pacientů s HIT typu II se vyskytlo smrtelné krvácení u 1% a intrakraniální krvácení u 0,2% pacientů.

Nežádoucí účinky ohlášené při používání Refludanu jsou uvedené v tabulce uvedené níže:

| Velmi časté (> 1/10), Časté (>1/100, <1/10), Nezvyklé (>1/1000, <1/100), Zřídka (>1/10 000, <1/1000), Velmi zřídka (<1/10 000) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Třída systému orgánů</b>                                                                                                    | <b>Velmi časté</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Zřídka</b>                                                                                                                 |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Anafylaktické/anafylaktoidní reakce                                                                                           |
| <b>Vaskulární poruchy</b>                                                                                                      | Anémie nebo pokles hodnoty hemoglobinu bez zřejmé příčiny<br>Krvácení<br>Hematom<br>Krvácení z místa vpichu Epistax<br>Hematurie<br>Gastrointestinální krvácení<br>Vaginální krvácení<br>Rektální krvácení<br>Plicní krvácení<br>Pooperační hemotorax<br>Hemoperikardium<br>Nitrolební krvácení | Záchvaty horečky<br>Šok včetně šoku se smrtelnými následky                                                                    |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kasle<br>Stridor<br>Dýchavičnost                                                                                              |
| <b>Kožní poruchy a poruchy podkožních tkání</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Alergické kožní reakce (včetně vyrážek)<br>Svědění<br>Kopřivka<br>Angioedém (včetně: edému tváře, edému jazyka, edému hrtanu) |
| <b>Všeobecné poruchy a podmínky administrativního místa</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Horečka<br>Prochladnutí<br>Reakce v místě vpichu, a to včetně bolesti.                                                        |

#### 4.9 Předávkování

V případě předávkování může dojít ke zvýšení rizika krvácení.

V současné době není k dispozici žádné specifické antidotum lepirudinu. Pokud se vyskytne život ohrožující krvácení a existuje-li podezření na excesivní plasmatické hladiny lepirudinu, je nezbytně nutné dodržet následující pokyny:

- Okamžitě UKONČIT podávání Refludanu
- Vyšetřit aPTT a ostatní koagulační parametry podle potřeby
- Stanovit hodnotu hemoglobinu a připravit krevní transfúzi
- Postupovat podle platných doporučení pro šokovou terapii.

Individuální případy a data získaná *in vitro* naznačují, že v této situaci může být vhodná buď hemofiltrace nebo hemodialýza (s použitím vysokoprůtokových dialyzačních membrán s mezním bodem 50 000 daltonů).

Výsledky ze studií na prasatech ukázaly, že použití von Willebrandova faktoru (vWF, 66 I.U./kg tělesné hmotnosti) značně snížilo dobu krvácení.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika (ATC kód: B01AX [jiná antikoagulantia])

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) je rekombinantní hirudin derivovaný z buněk kvasinek. Polypeptid složený ze 65 aminokyselin o molekulární hmotnosti 6979,5 daltonů. Přirozený hirudin je produkován ve stopových množstvích jako skupina vysoce homologních isopolypeptidů pijavkou lékařskou *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin je vysoce specifický přímý inhibitor trombinu. Jeho aktivita se měří pomocí chromogenního testu. Jedna antitrombinová jednotka (ATU) představuje množství hirudinu, které neutralizuje jednu jednotku přípravku trombinu WHO 89/588. Specifická aktivita lepirudinu je přibližně 16 000 ATU/mg.

Mechanismus účinku lepirudinu není závislý na antitrombinu III. Destičkový faktor 4 neinhibuje lepirudin. Jedna molekula hirudinu se váže na jednu molekulu trombinu, a tím blokuje trombogenní aktivitu trombinu.

Následkem toho jsou ovlivněna všechna koagulační vyšetření závislá na aktivitě trombinu, např. vzestup hodnot aPTT v závislosti na dávce.

Klinické údaje o HIT typu II v tomto SPC jsou založeny na datech ze dvou prospektivních klinických studií, zahrnujících celkem 198 pacientů s HIT typu II léčených ReFludanem. V indikaci HIT typu II s tromboembolickou chorobou (125 pacientů) byla celková mortalita během studie přibližně 9 %, zatímco amputace a nové tromboembolické komplikace byly zaznamenány u 6 % pacientů u HIT typu II a 10 % pacientů s tromboembolickou chorobou.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lepirudinu po intravenózním podání jsou dobře popsány s použitím dvoukompartmentového modelu. Distribuce je v zásadě omezena na extracelulární tekutiny a je charakterizována počátečním poločasem přibližně 10 minut. Eliminace probíhá jako proces prvního řádu a je charakterizována terminálním poločasem přibližně 1,3 hodiny u mladých zdravých dobrovolníků.

Exkrece i metabolismus probíhají v ledvinách a přibližně 45 % podávané dávky podané dávky je detekovatelný v moči. Přibližně 35 % dávky se vylučuje močí v nezměněné podobě.

Systémová clearance lepirudinu klesá proporcionálně k aktuální rychlosti glomerulární filtrace. U žen je systémová clearance přibližně o 25 % nižší než u mužských pacientů.

U starších pacientů je systémová clearance přibližně o 25 % nižší než u mladších nemocných. Věk sám o sobě způsobuje 7 % snížení clearance lepirudinu v rozmezí od 30 do 70 let. Většinou je rozdíl v clearance mezi mladšími a staršími pacienty způsoben rozdíly ve funkci ledvin. U pacientů s terminální renální insuficiencí byl pozorován prodloužený eliminační poločas okolo 2 dnů.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Celková toxicita

Studie toxicity s jednorázovým podáním a podáním opakovaných dávek u myší, potkanů a opic upozornily na nežádoucí účinky, jež lze očekávat v souvislosti s vystupňovaným farmakodynamickým účinkem lepirudinu. U opic došlo k výskytu retinálních hemoragií. Dále u potkanů byla pozorována středně závažná sinushistiocytóza regionálních lymfatických uzlin a zmenšení hemosiderinových deposit ve slezině. Protilátky proti hirudinu, které se objevily u několika léčených opic, způsobily prodloužení terminálního poločasu a zvýšení systémové expozice lepirudinu.

## Mutagenicita

Ve standardním souboru testů neměl lepirudin žádné mutagenní ani klastogenní účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

- Mannitol
- Hydroxid sodný pro úpravu pH 7

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky vyjma těch, které jsou uvedeny v 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po rozpuštění: okamžitě použijte.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

*Injekční lahvička:*

Injekční lahvička z čirého skla (sklo typu I) s infuzní zátkou z bromobutylové pryže, hliníkovým těsněním a plastickým odnímatelným víčkem.

*Balení:*

- Balení s 1 injekční lahvičkou
- Balení s 10 injekčními lahvičkami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

#### Všeobecná doporučení

- Rozpuštění a další rozředění se musí provádět za sterilních podmínek.
- Pro rozpuštění se musí používat voda pro injekce nebo roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
- Pro další rozředění je vhodné používat roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztok glukózy.
- Pro rychlé a úplné rozpuštění vstříknete 1 ml rozpouštědla do vakuové injekční lahvičky a lehce jí protřepete. Při rozpouštění se obvykle získá průhledný, bezbarvý roztok za méně než 3 minuty.
- Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.
- Roztok připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.
- Před podáním je třeba ohřát přípravek na pokojovou teplotu.
- Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být znehodnocen vhodným způsobem.
- Pro injekční podání se smí použít pouze polypropylenové injekční stříkačky.

#### Příprava roztoku Refludanu o koncentraci 5 mg/ml

K injekci intravenózního bolusu je zapotřebí roztoku o koncentraci 5 mg/ml:

- Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (50 mg lepirudinu) v 1 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 5 mg/ml se získá převedením do sterilní injekční stříkačky na jedno použití (nejméně o objemu 10 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 10 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Konečný roztok musí být podáván v závislosti na tělesné hmotnosti (viz odstavec 4.2).

#### Příprava roztoku Recludanu o koncentraci 2 mg/ml

Ke kontinuální intravenózní infuzi je zapotřebí roztoku o koncentraci 2 mg/ml:

- Rozpusťte obsah dvou injekčních lahviček (každá o obsahu 50 mg lepirudinu) v 1 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 2 mg/ml se získá převedením obou roztoků do jedné sterilní injekční stříkačky na jedno použití (o objemu 50 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 50 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Rychlost infuze automatického perfuzoru se musí nastavit v závislosti na tělesné hmotnosti (viz odstavec 4.2).
- Injekční stříkačka perfuzoru se musí měnit nejméně jednou za každých 12 hodin po zahájení infuze.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

|                 |                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/97/035/001 | Recludan -50 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku – 1 injekční lahvička    |
| EU/1/97/035/002 | Recludan -50 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku – 10 injekčních lahviček |

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13-03-1997

Datum posledního prodloužení: 05-03-2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na webové stránce Evropského úřadu pro léčiva (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

**A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Straße 76  
35041 Marburg  
Spolková republika Německo

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Straße 76  
35041 Marburg  
Spolková republika Německo

**B. PODMÍNKY REGISTRACE**

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, odstavec 4.2)

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

#### **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Přípavek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE**

**VNĚJŠÍ OBAL: 20 mg x 1 injekční lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Refludan 20 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

lepirudinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

1 injekční lahvička obsahuje 20 mg lepiridinu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Rovněž obsahuje: mannitol, hydroxid sodný

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní použití.

Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (20 mg lepiridinu) v 0,4 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Před použitím je další rozředění nezbytné. Podrobné pokyny naleznete v příbalové informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Roztok musí být ihned použit.

Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý roztok vhodným způsobem znehodnoťte.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/035/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEEXISTUJE**

**VNĚJŠÍ OBAL: 20 mg x 10 injekčních lahviček**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**Refludan 20 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku  
lepirudinum**

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

1 injekční lahvička obsahuje 20 mg lepirudinum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Rovněž obsahuje: mannitol, hydroxid sodný

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 x 1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní použití.

Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (20 mg lepirudinum) v 0,4 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Před použitím je další rozředění nezbytné. Podrobné pokyny naleznete v příbalové informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Roztok připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.  
Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ**

Nepoužitý roztok znehodnoťte vhodným způsobem.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/035/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE: 20 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ****Refludan 20 mg** prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku**Lepirudinum**

Intravenózní použití.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEEXISTUJE**

**VNĚJŠÍ OBAL: 50 mg x 1 injekční lahvička**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**Refludan 50 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku  
lepirudinum**

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

1 injekční lahvička obsahuje 50 mg lepirudinum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Rovněž obsahuje: mannitol, hydroxid sodný

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní použití.

Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (50 mg lepirudinum) v 1 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Před použitím je další rozředění nezbytné. Podrobné pokyny naleznete v příbalové informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Roztok připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.  
Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte vnitřní obal v krabici.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý roztok znehodnoťte vhodným způsobem.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/035/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE**

**VNĚJŠÍ OBAL: 50 mg x 10 injekčních lahviček**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**Refludan 50 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku  
lepirudinum**

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

1 injekční lahvička obsahuje 50 mg lepirudinum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Rovněž obsahuje: mannitol, hydroxid sodný

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 x 1 injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Intravenózní použití.

Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (50 mg lepirudinum) v 1 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Před použitím je další rozředění nezbytné. Podrobné pokyny naleznete v příbalové informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Roztok připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.  
Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte vnitřní obal v krabičce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý roztok znehodnoťte vhodným způsobem.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/035/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE: 50 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ****Refludan 50 mg** prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku**Lepirudinum**

Intravenózní použití.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do: {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.: {číslo}

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Přípavek již není registrován

Následující úpravy v textu „PI“ jsou shodné i pro léčivý přípravek Refludan 20 mg

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Refludan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Refludan užívat
3. Jak se Refludan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchovávání přípravku Refludan
6. Další informace

## **1. CO JE REFLUDAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Refludan je antitrombolytikum.

Antitrombolytika jsou léčiva, která brání vzniku krevních sraženin (trombóze).

Refludan se používá k antikoagulační léčbě u dospělých pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II a tromboembolickou chorobou vyžadující injekční podání antitrombolytik. HIT typu II je onemocnění, které se může objevit poté, co jste užívali léčiva obsahující heparin. Je to projev určité alergie na heparin. Může vést k přílišnému snížení počtu krevních destiček a/nebo ke vzniku krevních sraženin v cévách (trombóze).

To může navíc vést k ukládání krevních sraženin v orgánech.

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE REFLUDAN UŽÍVAT**

### **Neužívejte Refludan:**

- pokud jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na lepirudin, na hirudiny nebo na kteroukoliv další složku Refludanu,
- pokud jste těhotná nebo kojíte.

### **Zvláštní opatrnost při užívání Refludanu:**

Pokud máte sklon ke krvácení, Váš ošetřující lékař zváží riziko podání Refludanu vůči jeho výhodám. Proto, prosím, oznamte svému lékaři, pokud jste prodělali nebo trpíte některým z následujících onemocnění:

- Punkce velkých cév nebo biopsie orgánu v nedávné době
- Cévní nebo orgánová anomálie
- Cévní mozková příhoda, úraz nebo chirurgický zákrok v oblasti mozku v nedávné době
- Vysoký krevní tlak
- Zánět vnitřní srdeční membrány
- Pokročilé onemocnění ledvin
- Výrazný sklon ke krvácení
- Velký chirurgický zákrok v nedávné době

- Krvácení v nedávné době (např. v mozku, žaludku/ve střevě, oku, plicích)
- Zjevné známky krvácení
- Aktivní peptický vřed v nedávné době
- Věk nad 65 let

Oznamte, prosím, svému lékaři, zda trpíte sníženou funkcí ledvin nebo cirhózou jater (pokročilé onemocnění jater), aby v takovém případě snížil dávku.

Rovněž musíte informovat svého lékaře v případě, že jste již někdy v minulosti užívali Refludan, hirudin nebo analog hirudinu.

#### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Léčiva podávaná k rozpuštění krevních sraženin nebo tablety bránící v tvorbě krevních sraženin (kumariny) mohou zvyšovat riziko krvácení, budou-li podávány současně s lepirudinem.

#### **Těhotenství a kojení**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Refludan by neměl být podáván těhotným ženám a kojícím matkám.

### **3. JAK SE REFLUDAN UŽÍVÁ**

Váš lékař určí dávku a dobu trvání léčby Refludanem podle Vašeho klinického stavu, tělesné hmotnosti a určitých laboratorních hodnot.

Pokud máte pocit, že účinek Refludanu je příliš silný nebo naopak příliš slabý, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

Podávání Refludanu se provádí po jeho rozpuštění vhodným rozpouštědlem. Nejdříve bude podán nitrožilní injekcí a poté pomocí infuze.

### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Refludan nežádoucí účinky.

Velmi časté (> 1/10)

-Krvácení

Hlášené příhody krvácení zahrnují: anémii nebo pokles hodnoty hemoglobinu bez zřejmého zdroje krvácení, vznik modřin, krvácení v místě vpichu, krvácení z nosu, přítomnost krve v moči, krvácení do zažívacího traktu, krvácení z pochvy, krvácení z konečníku, plicní krvácení, nitrohruční krvácení, krvácení do osrdečníku a nitrolební krvácení.

Závažné krvácení a zejména nitrolební krvácení může být smrtelné. Při intenzivním postmarketinkovém sledování u HIT typu II bylo hlášeno fatální krvácení u 1 % a intrakraniální krvácení u 0,2 % pacientů. Závažné krvácení může vést ke snížení objemu cirkulující krve, nízkému krevnímu tlaku, šoku a k následným komplikacím pro zdravotní stav.

Vzácné (> 1/10 000, <1/1 000)

- Alergické kožní reakce (včetně vyrážky), svědění, návaly, horečka, třesavka.
- Anafylaktická/anafylaktoidní reakce zahrnující kopřivku, obtíže při dýchání (např. díky spasmu dýchacích cest), kašel, sípavé dýchání, zadržování vody v organismu a ve vnitřní stěně cév

(včetně: otoku obličeje, jazyka, hrtanu). V závažných případech mohou tyto reakce vést k šoku a úmrtí.

- Reakce v místě vpichu včetně bolesti.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU REFLUDAN

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Refludan po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a injekční lahvičce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici.

Nepoužívejte Refludan, jestliže roztok vzniklý rozpuštěním lyofilizátu je zakalený nebo obsahuje částice.

Refludan připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.

Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být znehodnocen vhodným způsobem.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co Refludan obsahuje

Léčivou látkou je lepirudinum, rekombinantní DNA produkt derivovaný z buněk kvasinek.

Pomocnými látkami jsou mannitol (E421) a hydroxid sodný pro úpravu pH.

### Jak Refludan vypadá a co obsahuje toto balení

Refludan je bílý prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku, dodávaný v injekčních lahvičkách obsahujících 20 mg lepirudinu. Refludan je dostupný v balení po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

### Datum poslední revize textu {MM/RRRR}:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na webové stránce Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

<-----  
Následující informace je určena pouze pro lékaře a zdravotnické pracovníky:

### **Návod k použití přípravku a zacházení s ním:**

#### Všeobecná doporučení

- Rozpuštění a další rozředění se musí provádět za sterilních podmínek.
- Pro rozpuštění se musí používat voda pro injekce nebo roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
- Pro další rozředění je vhodné používat roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5 % roztok glukózy.
- Pro rychlé a úplné rozpuštění vstříknete 0,4 ml rozpouštědla do vakuové injekční lahvičky a lehce ji protřepete. Při rozpouštění se obvykle získá průhledný, bezbarvý roztok za méně než 3 minuty.
- Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.
- Roztok připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.
- Před podáním je třeba ohřát přípravek na pokojovou teplotu.
- Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být znehodnocen vhodným způsobem.
- Pro injekční podání se smí použít pouze polypropylenové injekční stříkačky.

#### Příprava roztoku Refludanu o koncentraci 5 mg/ml

K injekci intravenózního bolusu je zapotřebí roztoku o koncentraci 5 mg/ml:

- Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (20 mg lepirudinu) v 0,4 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 5 mg/ml se získá převedením do sterilní injekční stříkačky na jedno použití (nejméně o objemu 5 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 4 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Konečný roztok musí být podáván v závislosti na tělesné hmotnosti.

#### Příprava roztoku Refludanu o koncentraci 2 mg/ml

Ke kontinuální intravenózní infuzi je zapotřebí roztoku o koncentraci 2 mg/ml:

- Rozpusťte obsah dvou injekčních lahviček (každá o obsahu 20 mg lepirudinu) v 0,4 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 2 mg/ml se získá převedením obou roztoků do jedné sterilní injekční stříkačky na jedno použití (o objemu 50 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 20 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Rychlost infuze automatického perfuzoru se musí nastavit v závislosti na tělesné hmotnosti.
- Injekční stříkačka a perfuzor se musí měnit nejméně jednou za každých 12 hodin po zahájení infuze.

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE

### Refludan 50 mg prášek na injekční roztok nebo infúzi Lepirudinum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám, a proto jej nedávejte žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- V případě zhoršení některých vedlejších účinků, nebo pokud si všimnete vedlejších účinků neuvedených v této příbalové informaci, sdělte je lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je Refludan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Refludan užívat
3. Jak se Refludan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Uchovávání přípravku Refludan
6. Další informace

#### 1. CO JE REFLUDAN A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Refludan je antitrombolytikum.

Antitrombolytika jsou léčiva, která brání vzniku krevních sraženin (trombóze).

Refludan se používá k antikoagulační léčbě u dospělých pacientů s heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT) typu II a tromboembolickou chorobou vyžadující injekční podání antitrombolytik. HIT typu II je onemocnění, které se může objevit poté, co jste užívali léčiva obsahující heparin. Je to projev určité alergie na heparin. Může vést k přílišnému snížení počtu krevních destiček a/nebo ke vzniku krevních sraženin v cévách (trombóze).

To může navíc vést k ukládání krevních sraženin v orgánech.

#### 2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE REFLUDAN UŽÍVAT

**Neužívejte Refludan:**

- pokud jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na lepirudin, na hirudiny nebo na kteroukoliv další složku Refludanu,
- pokud jste těhotná nebo kojíte.

**Zvláštní opatrnost při užívání Refludanu:**

Pokud máte sklon ke krvácení, Váš ošetřující lékař zváží riziko podání Refludanu vůči jeho výhodám. Proto, prosím, oznamte svému lékaři, pokud jste prodělali nebo trpíte některým z následujících onemocnění:

- Punkce velkých cév nebo biopsie orgánu v nedávné době
- Cévní nebo orgánová anomálie
- Cévní mozková příhoda, úraz nebo chirurgický zákrok v oblasti mozku v nedávné době
- Vysoký krevní tlak
- Zánět vnitřní srdeční membrány
- Pokročilé onemocnění ledvin
- Výrazný sklon ke krvácení

- Velký chirurgický zákrok v nedávné době
- Krvácení v nedávné době (např. v mozku, žaludku/ve střevě, oku, plicích)
- Zjevné známky krvácení
- Aktivní peptický vřed v nedávné době
- Věk nad 65 let

Oznamte, prosím, svému lékaři, zda trpíte sníženou funkcí ledvin nebo cirhózou jater (pokročilé onemocnění jater), aby v takovém případě snížil dávku.

Rovněž musíte informovat svého lékaře v případě, že jste již někdy v minulosti užívali Refludan, hirudin nebo analog hirudinu.

#### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Léčiva podávaná k rozpuštění krevních sraženin nebo tablety bránící v tvorbě krevních sraženin (kumariny) mohou zvyšovat riziko krvácení, budou-li podávány současně s lepirudinem.

#### **Těhotenství a kojení**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Refludan by neměl být podáván těhotným ženám a kojícím matkám.

### **3. JAK SE REFLUDAN UŽÍVÁ**

Váš lékař určí dávku a dobu trvání léčby Refludanem podle Vašeho klinického stavu, tělesné hmotnosti a určitých laboratorních hodnot.

Pokud máte pocit, že účinek Refludanu je příliš silný nebo naopak příliš slabý, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

Podávání Refludanu se provádí po jeho rozpuštění vhodným rozpouštědlem. Nejdříve bude podán nitrožilní injekcí a poté pomocí infuze.

### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

Podobně jako všechny léky, může mít i Refludan nežádoucí účinky.

Velmi časté (> 1/10)

-Krvácení

Hlášené příhody krvácení zahrnují: anémii nebo pokles hodnoty hemoglobinu bez zřejmého zdroje krvácení, vznik modřin, krvácení v místě vpichu, krvácení z nosu, přítomnost krve v moči, krvácení do zažívacího traktu, krvácení z pochvy, krvácení z konečníku, plicní krvácení, nitrohrudní krvácení, krvácení do osrdečníku a nitrolební krvácení.

Závažné krvácení a zejména nitrolební krvácení může být smrtelné. Při intenzivním postmarketinkovém sledování u HIT typu II bylo hlášeno fatální krvácení u 1 % a intrakraniální krvácení u 0,2 % pacientů. Závažné krvácení může vést ke snížení objemu cirkulující krve, nízkému krevnímu tlaku, šoku a k následným komplikacím pro zdravotní stav.

Vzácné (> 1/10 000, <1/1 000)

- Alergické kožní reakce (včetně vyrážky), svědění, návaly, horečka, třesavka.

- Anafylaktická/anafylaktoidní reakce zahrnující kopřivku, obtíže při dýchání (díky spasmu dýchacích cest), kašel, sípavé dýchání, zadržování vody v organismu a ve vnitřní stěně cév (včetně: otoku obličeje, jazyka, hrtanu). V závažných případech mohou tyto reakce vést k šoku a úmrtí.
- Reakce v místě vpichu včetně bolesti.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv nežádoucí účinek, který není uveden v této příbalové informaci, oznamte to, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi.

## 5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU REFLUDAN

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte Refludan, jestliže roztok vzniklý rozpuštěním lyofilizátu je zakalený nebo obsahuje částice.

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu a injekční lahvičce.

Refludan připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.

Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být znehodnocen vhodným způsobem.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### **Co Refludan obsahuje**

Aktivní látkou je lepirudin, rekombinantní DNA produkt derivovaný z buněk kvasinek.

Ostatními složkami jsou mannitol (E421) a hydroxid sodný.

### **Jak Refludan vypadá a obsah balení**

Refludan je bílý prášek pro přípravu injekčního roztoku nebo infuzního roztoku, dodávaný v injekčních lahvičkách s obsahem 50 mg lepirudinu. Refludan je dostupný v balení po 1 nebo 10 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

### **Datum poslední revize textu {MM/RRRR}:**

Podrobné informace o léčivém přípravku jsou dostupné na webové stránce Evropského úřadu pro léčiva (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

<-----  
Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

### **Návod k použití přípravku a zacházení s ním:**

#### Všeobecná doporučení

- Rozpuštění a další rozředění se musí provádět za sterilních podmínek.
- Pro rozpuštění se musí používat voda pro injekce nebo roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
- Pro další rozředění je vhodné používat roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5 % roztok glukózy.
- Pro rychlé a úplné rozpuštění vstříknete 1 ml rozpouštědla do vakuové injekční lahvičky a lehce jí protřepete. Při rozpouštění se obvykle získá průhledný, bezbarvý roztok za méně než 3 minuty.
- Nepoužívejte roztoky, které jsou zkalené nebo obsahují částice.
- Roztok připravený z lyofilizátu musí být ihned použit.
- Před podáním je třeba ohřát přípravek na pokojovou teplotu.
- Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být znehodnocen vhodným způsobem.
- Pro injekční podání se smí použít pouze polypropylenové injekční stříkačky.

#### Příprava roztoku Refluidanu o koncentraci 5 mg/ml

K injekci intravenózního bolusu je zapotřebí roztoku o koncentraci 5 mg/ml:

- Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky (50 mg lepirudinu) v 1 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 5 mg/ml se získá převedením do sterilní injekční stříkačky na jedno použití (nejméně o objemu 10 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 10 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Konečný roztok musí být podáván v závislosti na tělesné hmotnosti.

#### Příprava roztoku Refluidanu o koncentraci 2 mg/ml

Ke kontinuální intravenózní infuzi je zapotřebí roztoku o koncentraci 2 mg/ml:

- Rozpusťte obsah dvou injekčních lahviček (každá o obsahu 50 mg lepirudinu) v 1 ml buď vody pro injekce nebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrace 2 mg/ml se získá převedením obou roztoků do jedné sterilní injekční stříkačky na jedno použití (o objemu 50 ml) a dalším rozředěním na celkový objem 50 ml pomocí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózy.
- Rychlost infuze automatického perfuzoru se musí nastavit v závislosti na tělesné hmotnosti.
- Injekční stříkačka perfuzoru se musí měnit nejméně jednou za každých 12 hodin po zahájení infuze.