BILAG I

PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refludan, 20 mg, pulver til injektionsvæske og infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hætteglas indeholder lepirudin 20 mg

(Lepirudin er et DNA-recombinantprodukt fremstillet i gærceller)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske og infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Antikoagulation hos voksne patienter med type II heparin-induceret thrombocytopeni (HIT) og thromboembolisk sygdom, hvor parenteral antitrombotisk behandling er indiceret.

Diagnosen skal verificeres med HIPAA (heparin induced platelet activation assay) eller tilsvarende test.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Refludan bør kun sættes i gang under vejledning af en læge med særligt kendskab til koagulationssygdomme.

<u>Initial dosering</u>

Antikoagulationsbehandling af patienter med type II HIT og thromboembolisk sygdom:

- 0,4 mg / kg legemsvægt i.v. som bolusdosis
- efterfulgt af 0,15 mg / kg legemsvægt / time som kontinuerlig intravenøs infusion i 2 - 10 dage eller længere afhængigt af det kliniske behov.

Dosis afhænger sædvanligvis af patientens legemsvægt. Dette gælder for en legemsvægt op til 110 kg. Hos patienter, der vejer over 110 kg, bør dosis ikke øges mere end svarende til 110 kg legemsvægt (se tabel 2 og 3, herunder).

<u>Monitorering og justering af Refludandosering</u>

<u>Standardrekommendationer</u>

Monitorering:
- Dosis (infusionshastighed) bør sædvanligvis justeres i henhold til aktiveret partiel tromboplastin-tid, APTT.
- Den første APTT-bestemmelse skal laves 4 timer efter Refludanbehandlingens start.
- APTT skal kontrolleres mindst 1 gang daglig. Mere hyppige bestemmelser kan blive nødvendige, fx hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med forøgede risiko for blødning.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

- Målintervallet (det terapeutiske vindue) for APTT:
  - Målintervallet for APTT er en 1,5-3 gange forlængelse af den normale kontrolværdi, når der til kontrollen bruges "Actin FS" eller "Neothromtin" i automatiserede koagulometre.
  - Med andre reagenser skal den øvre grænse for det terapeutiske APTT-vindue reduceres til 2,5 gange forlængelse af den normale kontrolværdi.
  - For at få en specifik og præcis APTT-grænse skal det anvendte laboratorieudstyr/testreagenser kalibreres med standardiseret humanplasma tilsat 0,15 µg/ml lepirudin (nedre grænse) og 1,5 µg/ml lepirudin (øvre grænse).

Dosisjustering:
- Enhver APTT-værdi uden for målintervallet bør straks bekræftes, før der drages konklusioner med hensyn til justering af dosis, medmindre det er klinisk nødvendigt at handle øjeblikkeligt.
- Såfremt det bekræftes, at APTT ligger over målintervallet, bør infusionen afbrydes i 2 timer. Når infusionen genoptages, bør infusionshastigheden nedsættes med 50 % (yderligere intravenøst bolus bør ikke administreres). APTT bør atter bestemmes 4 timer senere.
- Såfremt det bekræftes, at APTT ligger under målintervallet, bør infusionshastigheden øges med 20 %. APTT bør bestemmes igen 4 timer senere.
- Generelt bør en infusionshastighed på 0,21 mg/kg/t ikke overstiges uden at undersøge om der er koagulationsanormaliteter, som muligvis forhindrer en passende APPT respons.

<u>Anbefalinger vedrørende anvendelse hos patienter, hvor en omstilling til peroral antikoagulation er planlagt</u>

Hvis det er planlagt, at en patient skal behandles med et coumarinderivat (vitamin K antagonister) som peroral antikoagulation efter Refludanbehandlingen, gælder følgende: Behandling med coumarin-derivater bør kun påbegyndes, når trombocyttallet er normaliseret. Der bør begyndes med den påtænkte vedligeholdelsesdosis uden forudgående belastningsdosis. For at undgå protrombotisk effekt i begyndelsen af coumarinbehandlingen, bør parenteral antikoagulationsbehandling forsættes i 4-5 dage (se indlægsseddel for oralt antikoagulerende middel). Behandling med det parenterale middel kan indstilles, når INR (International Normalised Ratio) er stabiliseret inden for det ønskede område.

<u>Anbefalinger vedrørende anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion</u>

Da lepirudin næsten udelukkende udskilles og metaboliseres renalt (se også pkt. 5.2), skal patientens nyrefunktion tages i betragtning før administrationen. Ved nedsat nyrefunktion er der risiko for relativ overdosering selv ved behandling med standarddosis. Derfor bør bolusdosen og infusionshastigheden reduceres ved kendt eller ved mistanke om nyreinsufficiens (kreatininclearance under 60 ml/min. eller S-kreatinin over 15 mg/l [133 µmol/l]).

I kliniske forsøg er Refludan ikke blevet anvendt terapeutisk til type II HIT-patienter med væsentlig nedsat nyrefunktion. De følgende dosisrekommendationer er baseret på enkelt-dosisundersøgelser på et mindre antal patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor er disse rekommendationer kun tentative.

Justering af dosis bør, når det er muligt, baseres på kreatininclearance målt ved en pålidelig metode (24 timers urinopsamling). I alle andre tilfælde baseres dosisjusteringen på S-kreatinin.

I alle tilfælde bør bolusdosis reduceres til 0,2 mg / kg legemsvægt.

Infusionshastigheden bør reduceres i henhold til tabel 1. Ekstra APTT-måling er obligatorisk.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Tabel 1: Reduktion af infusionshastighed hos patienter med nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance [ml/mm]	**S-kreatinin** [mg (µmol/l)]	**Justeret infusionshastighed** [% af oprindelig dosis]
45 - 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 - 44	21 - 30 (178 – 265)	30 %
15 - 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
under 15*	over 6.0 (530)*	undgå eller AFBRYD infusionen!*

* Hos hæmodialysepatienter eller ved akut nyresvigt (kreatininclearance under 15 ml/min eller S-kreatinin over 6 mg [530 µmol/l)] bør infusion af Refludan undgås eller afbrydes.
Kun såfremt APPT ligger under den øvre terapeutiske grænse (se Monitorering: målinterval), kan yderligere i.v. bolusdoser på 0,1 mg/kg legemsvægt hver andet døgn overvejes.

Administrationsmåde

Injektions-/infusionssubstansen rekonstitueres som beskrevet i afsnit 6.6.

Initial intravenøs bolus:

Til intravenøs bolusdosis skal anvendes en injektionsvæske med styrken 5 mg/ml.
Den intravenøse injektion skal foretages langsomt.

Tabel 2: Eksempler på standardinjektionsvolumen i forhold til legemsvægten

Legemsvægt [kg]	**Injektionsvolumen** [ml]	
	Dosis 0, 4 mg / kg legemsvægt	**Dosis 0, 2** mg / kg legemsvægt
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	5,6
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
≥110	8,8	4,4

Intravenøs infusion:

Til kontinuerlig intravenøs infusion skal anvendes en infusionsvæske med styrken 2 mg/ml.
Perfusionsautomatens infusionshastighed [ml pr. time] skal sættes i relation til legemsvægten.

Tabel 3: Eksempler på standardinfusionshastighed i forhold til legemsvægten

Legemsvægt [kg]	**Injektionsvolumen** [ml/time]	
	Dosis 0,15 mg / kg legemsvægt/time	**Dosis 0,1** mg / kg legemsvægt/time
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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

4.3 Kontraindikationer

- Kendt hypersensitivitet over for hirudiner eller andre indholdsstoffer i Refludan
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)

Ved aktiv blødning eller blødningstendens kan det normalt ikke anbefales at anvende Refludan. Lægen skal nøje afveje risikoen ved Refludan-administration mod de forventede fordele samtidig med at lægen tager højde for mulige metoder for at kontrollere blødning.

Vurderingen omfatter især følgende situationer med forøgede risiko for blødning:
- Nylig punktur af større blodkar eller organbiopsier
- Blodkar- og organanomalier
- Nylig cerebrovaskulær episode, slagtilfælde eller intracerebralt indgreb
- Svær ukontrolleret hypertension
- Bakteriel endocarditis
- Svært nedsat nyrefunktion
- Hæmorrhagisk diatese
- Nylig større kirurgiske indgreb
- Nylig blødning (fx intrakraniel, gastrointestinal, intraokulær, pulmonal)
  Åbenlyse tegn på blødning
- Nylig aktivt mavesår
- Alder > 65 år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Anafylaksi: Refludan kan fremkalde allergiske reaktioner inklusive anafylaksi og chok (se pkt. 4.8). Fatale anafylaktiske reaktioner er indberettet hos patienter, der er genbehandlet med Refludan en eller flere gange. Derfor bør alternative behandlingsmuligheder overvejes, før det besluttes at genbehandle patienter med Refludan. Da disse reaktioner er immunmedierede, kan patienter, der for nylig har været behandlet med hirudin eller hirudinanaloger, have en øget risiko. Behandling med Refludan bør kun startes op i et miljø, hvor medicinsk hjælp er hurtig tilgængelig, og hvor der er adgang til behandling for anafylaktiske reaktioner.
- Patienten bør informeres om, at han/hun er blevet behandlet med Refludan.
- Ved nedsat nyrefunktion kan relativ overdosering indtræde selv ved standarddosering. Derfor er det nødvendigt at den behandlende læge nøje vurderer og overvejer risikoen ved administration kontra dens forventede fordel. Det kan blive nødvendigt at patienter med nedsat nyrefunktion ekskluderes fra behandling med lepirudin regimen. Infusionshastigheden skal reduceres ved kendt eller ved mistanke om nyreinsufficiens (se pkt. 4.2. og 5. 2).
- Der er ingen erfaring med lepirudin til patienter med signifikant leverskade. Lever cirrhosis kan også have effekt på den renale udskillelse af lepirudin. Svær leverskade (fx lever cirrhosis) kan forøge antikogulationseffekten af lepirudin på grund af koagulationsdefekter sekundært til nedsat udvikling af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer.
- Dannelse af anti-hirudin antistoffer observeredes hos ca. 40 % af patienterne med type II HIT og blev rapporteret specielt i tilfælde med behandlingsperiode på mere end fem dage. Dette kan resultere i en øget antikoagulerende virkning af lepirudin muligvis på grund af forsinket nyre udskillelse af aktive lepirudi-antihirudin komplekser. Derfor er en stram kontrol af APTT nødvendig også ved længere behandling. Der fandtes ikke tegn på neutralisation af lepirudin eller på en allergisk reaktion associeret med det positive antistoffund.
- Erfaring med kombinationsbehandling med trombolytika til patienter med type II HIT er meget begrænset. Da risikoen for alvorlig blødning i disse tilfælde er betragtelig, skal Refludandosis reduceres væsentligt. Refludans optimale dosering under disse omstændigheder kendes ikke.
- Pædiatrisk brug: Sikkerheden og effektiviteten til behandling af pædiatriske patienter er ikke blevet fastsat.
- Ældre: Patienter af en høj alder har en forøgede risiko for blødningskomplikationer med anti-koagulation. Med hensyn til lepirudin dosis, skal der tages højde for mulig nedsat nyrefunktion hos ældre patienter. Ingen specifik dosisjustering bliver foretaget for ældre patienter. Dosisjusteringer skal foretages på basis af nyre funktion, vægt og APPT (se pkt. 4.2).

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Samtidig behandling med trombolytika (fx rt-PA eller streptokinase) kan:
- øge risikoen for blødningskomplikationer
- i betydelig grad potensere Refludans virkning på APTT forlængelsen.

Samtidig behandling med coumarinderivater (vitamin K antagonister) og medicin som påvirker funktionen af blodplade antallet kan også øge risikoen for blødningsepisoder.

Samtidig behandling med
- anti-blodplade stoffer udover acetylsalicylsyre, så som ticlopidin eller clopidogrel,
- GpIIb/IIIa receptor antagonister, så som eptifibatid, irofiban eller abciximab,
- andre trombin inhibitorer, så som lav molekulær vægt hepariner
- er ikke blevet vurderet.

4.6 Graviditet og amning

Sikkerheden omkring brug af Refludan under graviditet og amning er ikke afklaret.
I en standardiseret embryo-føtal toxicitetstest observeredes nedsat overlevelse hos unger og mater.

På nuværende tidspunkt er der ingen tilgængelige informationer om brugen af Refludan under amning.

Refludan må derfor ikke anvendes ved graviditet og amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant

4.8 Bivirkninger

Hovedparten af de bivirkninger, som patienterne fik under behandlingen med Refludan var generelt relateret til blødning (>1/10). Livstruende blødningshændelser (inklusive intrakraniel blødning) blev rapporteret som ikke almindelige (≥1/1,000 til <1/100) hos patienter med akut koronar syndrom, der var inkluderet i kliniske studier. I en intensiv post-marketingundersøgelse i HIT type II blev der rapporteret om fatal blødning hos 1 % og intrakraniel blødning hos 0,2 % af patienterne

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der er rapporteret for Refludan:

Meget almindelig (>1/10); Almindelig (>1/100, <1/10); Ikke almindelig (>1/1,000 <1/100); Sjælden (>1/10,000 <1/1,000); Meget sjælden (<1/10,000)		
Systemorganklasser	Meget almindelig	Sjælden
Immunsystemet		Anafylaktiske/oide reaktioner
Vaskulære sygdomme	Anæmi eller fald i hæmoglobinværdi uden tydelig blødningskilde Hæmatom Blødning fra injektionssteder Epistaksis Hæmaturia Gastrointestinal blødning Vaginalblødning Rectalblødning	Hedeture Chok inklusive fatalt chok

Lægemidler er ikke længere autoriseret til salg

	Pulmonal blødning Postoperativ hæmothorax Hæmopericardium Intrakraniel blødning	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste Stridor Dyspnø
Lidelser i hud og subkutant væv		Allergiske hudreaktioner (inklusive udslæt) Kløe Nældefeber Angioødem (inklusiv: ansigtsødem, tungeødem, larynksødem)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Feber Kuldegysninger Reaktioner ved injektionsstedet inklusive smerte

4.9 Overdosering

Ved overdosering kan blødningsrisikoen være øget.

En specifik antidot mod lepirudin er i øjeblikket ikke tilgængelig. Ved livstruende blødning og mistanke om for højt plasma-lepirudin bør følgende retningslinjer følges:
- AFBRYD øjeblikkelig Refludanbehandlingen
- Bestem APTT og andre relevante koagulationsparametre
- Bestem hæmoglobin og gør klar til blodtransfusion
- Følg den gældende instruks for behandling af shock.

Enkeltpatient-rapporter og in-vitro data tyder på, at enten hæmofiltration eller hæmodialyse (her anvendes high flux dialysemembraner med et "cut-off point" på 50.000 Dalton) kan være nyttig i denne situation.

Undersøgelser på grise viser, at applikation af von Willebrand Factor (WF, 66 IE/kg legemsvægt.) tydeligt reducerer blødningstiden.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemiddel - direkte thrombininhibitor (ATC-kode: B01AE02)

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin] er et rekombinant hirudin fremstillet i gærceller. Polypeptidet består af 65 aminosyrer og har en molekylevægt på 6979,5 Dalton. Naturligt hirudin dannes af iglen Hirudo medicinalis i spormængder som en gruppe af meget homologe iso-polypeptider.

Lepirudin er en meget specifik direkte thrombin-inhibitor. Dets aktivitet måles i et kromogent assay. 1 antithrombin-enhed (ATU) er den mængde hirudin, som neutraliserer 1 enhed af WHO-thrombin-standard 89/588. Den specifikke lepirudin-aktivitet er ca. 16.000 ATU/mg.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Virkningsmekanismen er uafhængig af antithrombin III. Blodpladefaktor 4 hæmmer ikke lepirudin. Ét lepirudin-molekyle bindes til ét thrombin-molekyle og blokerer herved thrombins thrombogene aktivitet.
Som følge heraf påvirkes alle thrombin-afhængige koagulationsassay, fx stiger APTT dosisafhængigt.

Den kliniske information om type II HIT er i dette produktresumé baseret på data fra 2 prospektive kliniske afprøvninger, som i alt omfatter 198 type II HIT-patienter, der er behandlet med Refludan. Ved indikationen type II HIT med thromboembolisk sygdom (125 patienter) var den totale mortalitet under hele studiet ca. 9 %, medens amputationer og thromboemboliske komplikationer blev registreret i henholdsvis 6 % og 10 % af patienterne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lepirudins farmakokinetiske egenskaber efter intravenøs administration beskrives tilfredsstillende som en to-kompartment model. Fordelingen er langt overvejende begrænset til ekstracellulærvæsken og karakteriseres ved en initial halveringstid på ca. 10 minutter. Eliminationen følger første ordens kinetik og karakteriseres ved en terminal halveringstid på ca. 1,3 timer hos unge og raske frivillige forsøgs-personer.

Både ekskretion og metabolisme finder sted i nyrerne, og ca. 45 % af den indgivne dosis kan påvises i urinen. Ca. 35 % af dosis udskilles uændret.

Lepirudins systemiske clearance falder proportionalt med den glomerulære filtrationshastighed. Hos kvindelige patienter er den systemiske clearance ca. 25 % lavere end hos mandlige patienter.

Hos ældre personer er den systemiske clearance ca. 25 % lavere end hos unge voksne. Alder alene bevirker en 7 % reduktion i clearance i aldersgruppen 30-70 år. Størstedelen af forskellen i clearance mellem unge og ældre patienter skyldes forskelle i nyrefunktionen. Hos patienter med terminal nyreinsufficiens fandtes en forlænget terminal halveringstid på ca. 2 døgn.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

<u>Generel toksikologi</u>
Enkeltdoser og gentagne doser anvendt i toxicitetsstudier på mus, rotter og aber påviste de uønskede virkninger, som kunne forventes ud fra en overdreven kraftig farmakodynamisk effekt af lepirudin. Hos aber sås blødninger i retina. Endvidere sås let til moderat sinushistiocytose i de regionale lymfeknuder og fald i hæmosiderindepoterne i milten hos rotter. Antistoffer mod hirudin, hvilket sås hos flere af de behandlede aber, resulterede i en forlængelse af den terminale halveringstid og en øgning i den systemiske eksponering for lepirudin.

<u>Mutagenicitet</u>
Lepirudin var ikke mutagent eller klastogent i standardiserede assays for sådanne effekter.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

- Mannitol
- Natriumhydroxid, justering til pH 7

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Efter rekonstitution: anvendes øjeblikkelig

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevare over 25º C.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas:
Farveløst glasbeholder (glas type I) lukket med bromobutyl gummiprop, plast flip-off låg og aluminiumshætte.

Pakninger:
- Pakning 1 hætteglas
- Pakning med 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

<u>Almene anbefalinger</u>
- Rekonstituering og yderligere fortynding skal ske under sterile forhold.
- Refludan rekonstitueres med sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Den rekonstituerede Refludan injektionsvæske kan fortyndes med natriunchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller 5 % glucoseinfusionsvæske.
- Ønskes hurtig rekonstituering injiceres 0,4 ml solvens i vacuumhætteglasset, som derefter omrystes forsigtigt. Ved rekonstituering fås en klar, farveløs injektionsvæske inden for 3 minutter.
- Uklare injektionsvæsker eller injektionsvæsker, der indeholder partikler, må ikke anvendes.
- Den rekonstituerede injektionsvæske/infusionsvæske skal anvendes straks.
- Præparatet bør opvarmes til stuetemperatur inden administration.
- Ikke anvendt injektionsvæske bør kasseres på passende vis.
- Kun polypropylensprøjter må anvendes til injektion.

<u>Fremstilling af Refludan injektionsvæske **5** mg/ml</u>
Til intravenøs bolus injektion anvendes en opløsning med styrken 5 mg/ml.
- 1 hætteglas (20 mg Refludan) tilsættes 0,4 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Styrken 5 mg/ml fås ved at overføre opløsningen til en steril engangssprøjte (min. 5 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 4 ml.
- Den færdige opløsning doseres i henhold til legemsvægten (se 4.2).

<u>Fremstilling af Refludan infusionsvæske **2** mg/ml</u>
Til kontinuerlig intravenøs infusion anvendes en opløsning med styrken 2 mg/ml.
- 2 hætteglas (hver indeholdende 20 mg Refludan) tilsættes hver 0,4 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

- Styrken 2 mg/ml fås ved at overføre begge opløsninger til en steril engangsperfusionssprøjte (50 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 20 ml.
- Perfusionsautomatens infusionshastighed justeres i henhold til legemsvægten (se 4.2).
- Perfusionssprøjten skal skiftes senest hver 12. time efter infusionens påbegyndelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/003 REFLUDAN – 20 mg- pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning – 1 hætteglas
EU/1/97/035/004 REFLUDAN – 20 mg – pulver til infusionsvæske eller infusionsvæske, opløsning – 10 hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE / FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13-03-97
Dato for sidste fornyelse af tilladelsen: 05-03-07

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEAs) hjemmeside http://www.emea.europa.eu

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refludan 50 mg pulver til injektionsvæske og infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hætteglas indeholder 50 mg lepirudin.

(Lepirudin er et DNA-rekombinantprodukt fremstillet i gærceller)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske og infusionsvæske opløsning.

Hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Antikoagulation hos voksne patienter med type II heparin-induceret thrombocytopeni (HIT) og thromboembolisk sygdom, hvor parenteral antitrombotisk behandling er indiceret.

Diagnosen skal verificeres med HIPAA (heparin induced platelet activation assay) eller tilsvarende test.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Refludan bør kun sættes i gang under vejledning af en læge med særligt kendskab til koagulationssygdomme.

<u>Initial dosering</u>

Antikoagulationsbehandling af patienter med type II HIT og thromboembolisk sygdom:

- 0,4 mg / kg legemsvægt i.v. som bolusdosis
- efterfulgt af 0,15 mg / kg legemsvægt / time som kontinuerlig intravenøs infusion i 2 - 10 dage eller længere afhængigt af det kliniske behov.

Dosis afhænger sædvanligvis af patientens legemsvægt. Dette gælder for en legemsvægt op til 110 kg. Hos patienter, der vejer over 110 kg, bør dosis ikke øges mere end svarende til 110 kg legemsvægt (se tabel 2 og 3, herunder).

<u>Monitorering og justering af Refludandosering</u>

<u>Standardrekommendationer</u>

Monitorering:
- Dosis (infusionshastighed) bør sædvanligvis justeres i henhold til aktiveret partiel tromboplastin-tid, APTT.
- Den første APTT-bestemmelse skal laves 4 timer efter Refludanbehandlingens start.
- APTT skal kontrolleres mindst 1 gang daglig. Mere hyppige bestemmelser kan blive nødvendige, fx hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med forøgede risiko for blødning.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

- Målintervallet (det terapeutiske vindue) for APTT:
    - Målintervallet for APTT er en 1,5-3 gange forlængelse af den normale kontrolværdi, når der til kontrollen bruges "Actin FS" eller "Neothromtin" i automatiserede koagulometre.
    - Med andre reagenser skal den øvre grænse for det terapeutiske APTT-vindue reduceres til 2,5 gange forlængelse af den normale kontrolværdi.
    - For at få en specifik og præcis APTT-grænse skal det anvendte laboratorieudstyr/testreagenser kalibreres med standardiseret humanplasma tilsat 0,15 µg/ml lepirudin (nedre grænse) og 1,5 µg/ml lepirudin (øvre grænse).

Dosisjustering:
- Enhver APTT-værdi uden for målintervallet bør straks bekræftes, før der drages konklusioner med hensyn til justering af dosis, medmindre det er klinisk nødvendigt at handle øjeblikkeligt.
- Såfremt det bekræftes, at APTT ligger over målintervallet, bør infusionen afbrydes i 2 timer. Når infusionen genoptages, bør infusionshastigheden nedsættes med 50 % (yderligere intravenøst bolus bør ikke administreres). APTT bør atter bestemmes 4 timer senere.
- Såfremt det bekræftes, at APTT ligger under målintervallet, bør infusionshastigheden øges med 20 %. APTT bør bestemmes igen 4 timer senere.
- Generelt bør en infusionshastighed på 0,21 mg/kg/t ikke overstiges uden at undersøge om der er koagulationsanormaliteter, som muligvis forhindrer en passende APPT respons.

<u>Anbefalinger vedrørende anvendelse hos patienter, hvor en omstilling til peroral antikoagulation er planlagt</u>

Hvis det er planlagt, at en patient skal behandles med et coumarinderivat (vitamin K antagonister) som peroral antikoagulation efter Refludanbehandlingen, gælder følgende: Behandling med coumarin-derivater bør kun påbegyndes, når trombocyttallet er normaliseret. Der bør begyndes med den påtænkte vedligeholdelsesdosis uden forudgående belastningsdosis. For at undgå protrombotisk effekt i begyndelsen af coumarinbehandlingen, bør parenteral antikoagulationsbehandling forsættes i 4-5 dage (se indlægsseddel for oralt antikoagulerende middel). Behandling med det parenterale middel kan indstilles, når INR (International Normalised Ratio) er stabiliseret inden for det ønskede område.

<u>Anbefalinger vedrørende anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion</u>

Da lepirudin næsten udelukkende udskilles og metaboliseres renalt (se også pkt. 5.2), skal patientens nyrefunktion tages i betragtning før administrationen. Ved nedsat nyrefunktion er der risiko for relativ overdosering selv ved behandling med standarddosis. Derfor bør bolusdosen og infusionshastigheden reduceres ved kendt eller ved mistanke om nyreinsufficiens (kreatininclearance under 60 ml/min. eller S-kreatinin over 15 mg/l [133 µmol/l]).

I kliniske forsøg er Refludan ikke blevet anvendt terapeutisk til type II HIT-patienter med væsentlig nedsat nyrefunktion. De følgende dosisrekommendationer er baseret på enkelt-dosisundersøgelser på et mindre antal patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor er disse rekommendationer kun tentative.

Justering af dosis bør, når det er muligt, baseres på kreatininclearance målt ved en pålidelig metode (24 timers urinopsamling). I alle andre tilfælde baseres dosisjusteringen på S-kreatinin.

I alle tilfælde bør bolusdosis reduceres til 0,2 mg / kg legemsvægt.

Infusionshastigheden bør reduceres i henhold til tabel 1. Ekstra APTT-måling er obligatorisk.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Tabel 1: Reduktion af infusionshastighed hos patienter med nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance [ml/mm]	**S-kreatinin** [mg (µmol/l)]	**Justeret infusionshastighed** [% af oprindelig dosis]
45 - 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 - 44	21 - 30 (178 – 265)	30 %
15 - 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
under 15*	over 6.0 (530)*	undgå eller AFBRYD infusionen!*

* Hos hæmodialysepatienter eller ved akut nyresvigt (kreatininclearance under 15 ml/min eller S-kreatinin over 6 mg/l [530 µmol/l)] bør infusion af Refludan undgås eller afbrydes.
Kun såfremt APPT ligger under den øvre terapeutiske grænse (se Monitorering: målinterval), kan yderligere i.v. bolusdoser på 0,1 mg/kg legemsvægt hver andet døgn overvejes.

Administrationsmåde

Injektions-/infusionssubstansen rekonstitueres som beskrevet i afsnit 6.6.

Initial intravenøs bolus:

Til intravenøs bolusdosis skal anvendes en injektionsvæske med styrken 5 mg/ml.
Den intravenøse injektion skal foretages langsomt.

Tabel 2: Eksempler på standardinjektionsvolumen i forhold til legemsvægten

Legemsvægt [kg]	**Injektionsvolumen** [ml]	
	Dosis 0, 4 mg / kg legemsvægt	**Dosis 0, 2** mg / kg legemsvægt
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	5,6
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
≥110	8,8	4,4

Intravenøs infusion:

Til kontinuerlig intravenøs infusion skal anvendes en infusionsvæske med styrken 2 mg/ml.
Perfusionsautomatens infusionshastighed [ml pr. time] skal sættes i relation til legemsvægten.

Tabel 3: Eksempler på standardinfusionshastighed i forhold til legemsvægten

Legemsvægt [kg]	**Injektionsvolumen** [ml/time]	
	Dosis 0,15 mg / kg legemsvægt/time	**Dosis 0,1** mg / kg legemsvægt/time
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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

4.3 Kontraindikationer

- Kendt hypersensitivitet over for hirudiner eller andre indholdsstoffer i Refludan
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)

Ved aktiv blødning eller blødningstendens kan det normalt ikke anbefales at anvende Refludan. Lægen skal nøje afveje risikoen ved Refludan-administration mod de forventede fordele samtidig med at lægen tager højde for mulige metoder for at kontrollere blødning.

Vurderingen omfatter især følgende situationer med forøgede risiko for blødning:
- Nylig punktur af større blodkar eller organbiopsier
- Blodkar- og organanomalier
- Nylig cerebrovaskulær episode, slagtilfælde eller intracerebralt indgreb
- Svær ukontrolleret hypertension
- Bakteriel endocarditis
- Svært nedsat nyrefunktion
- Hæmorrhagisk diatese
- Nylig større kirurgiske indgreb
- Nylig blødning (fx intrakraniel, gastrointestinal, intraokulær, pulmonal)
- Åbenlyse tegn på blødning
- Nylig aktivt mavesår
- Alder > 65 år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Anafylaksi: Refludan kan fremkalde allergiske reaktioner inklusive anafylaksi og chok (se pkt. 4.8). Fatale anafylaktiske reaktioner er indberettet hos patienter, der er genbehandlet med Refludan en eller flere gange. Derfor bør alternative behandlingsmuligheder overvejes, før det besluttes at genbehandle patienter med Refludan. Da disse reaktioner er immunmedierede, kan patienter, der for nylig har været behandlet med hirudin eller hirudinanaloger, have en øget risiko. Behandling med Refludan bør kun startes op i et miljø, hvor medicinsk hjælp er hurtig tilgængelig, og hvor der er adgang til behandling for anafylaktiske reaktioner.
- Patienten bør informeres om, at han/hun er blevet behandlet med Refludan.
- Ved nedsat nyrefunktion kan relativ overdosering indtræde selv ved standarddosering. Derfor er det nødvendigt at den behandlende læge nøje vurderer og overvejer risikoen ved administration kontra dens forventede fordel. Det kan blive nødvendigt at patienter med nedsat nyrefunktion ekskluderes fra behandling med lepirudin regimen. Infusionshastigheden skal reduceres ved kendt eller ved mistanke om nyreinsufficiens (se pkt. 4.2. og 5. 2).
- Der er ingen erfaring med lepirudin til patienter med signifikant leverskade. Lever cirrhosis kan også have effekt på den renale udskillelse af lepirudin. Svær leverskade (fx lever cirrhosis) kan forøge antikogulationseffekten af lepirudin på grund af koagulationsdefekter sekundært til nedsat udvikling af vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer.
- Dannelse af anti-hirudin antistoffer observeredes hos ca. 40 % af patienterne med type II HIT og blev rapporteret specielt i tilfælde med behandlingsperiode på mere end fem dage. Dette kan resultere i en øget antikoagulerende virkning af lepirudin muligvis på grund af forsinket nyre udskillelse af aktive lepirudi-antihirudin komplekser. Derfor er en stram kontrol af APTT nødvendig også ved længere behandling. Der fandtes ikke tegn på neutralisation af lepirudin eller på en allergisk reaktion associeret med det positive antistoffund.
- Erfaring med kombinationsbehandling med trombolytika til patienter med type II HIT er meget begrænset. Da risikoen for alvorlig blødning i disse tilfælde er betragtelig, skal Refludandosis reduceres væsentligt. Refludans optimale dosering under disse omstændigheder kendes ikke.
- Pædiatrisk brug: Sikkerheden og effektiviteten til behandling af pædiatriske patienter er ikke blevet fastsat.
- Ældre: Patienter af en høj alder har en forøgede risiko for blødningskomplikationer med anti-koagulation. Med hensyn til lepirudin dosis, skal der tages højde for mulig nedsat nyrefunktion

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

hos ældre patienter. Ingen specifik dosisjustering bliver foretaget for ældre patienter. Dosisjusteringer skal foretages på basis af nyre funktion, vægt og APPT (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser.

Samtidig behandling med trombolytika (fx rt-PA eller streptokinase) kan:
- øge risikoen for blødningskomplikationer.
- i betydelig grad potensere Refludans virkning på APTT forlængelsen.

Samtidig behandling med coumarinderivater (vitamin K antagonister) og medicin som påvirker funktionen af blodplade antallet kan også øge risikoen for blødningsepisoder.

Samtidig behandling med
- anti-blodplade stoffer udover acetylsalicylsyre, så som ticlopidin eller clopidogrel,
- GpIIb/IIIa receptor antagonister, så som eptifibatid, irofiban eller abciximab,
- Andre trombin inhibitorer, så som lav molekulær vægt hepariner
- er ikke blevet vurderet.

4.6 Graviditet og amning

Sikkerheden omkring brug af Refludan under graviditet og amning er ikke afklaret.
I en standardiseret embryo-føtal toxicitetstest observeredes nedsat overlevelse hos unger og mater.

På nuværende tidspunkt er der ingen tilgængelige informationer om brugen af Refludan under amning.

Refludan må derfor ikke anvendes ved graviditet og amning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant

4.8 Bivirkninger

Hovedparten af de bivirkninger, som patienterne fik under behandlingen med Refludan var generelt relateret til blødning (>1/10). Livstruende blødningshændelser (inklusive intrakraniel blødning) blev rapporteret som ikke almindelige (≥1/1,000 til <1/100) hos patienter med akut koronar syndrom, der var inkluderet i kliniske studier. I en intensiv post-marketingundersøgelse i HIT type II blev der rapporteret om fatal blødning hos 1 % og intrakraniel blødning hos 0,2 % af patienterne

Tabellen nedenfor viser de bivirkninger, der er rapporteret for Refludan:

Meget almindelig (>1/10); Almindelig (>1/100, <1/10); Ikke almindelig (>1/1,000 <1/100); Sjælden (>1/10,000 <1/1,000); Meget sjælden (<1/10,000)		
Systemorganklasser	Meget almindelig	Sjælden
Immunsystemet		Anafylaktiske/oide reaktioner
Vaskulære sygdomme	Anæmi eller fald i hæmoglobinværdi uden tydelig blødningskilde Hæmatom Blødning fra injektionssteder Epistaksis Hæmaturia Gastrointestinal blødning	Hedeture Chok inklusive fatalt chok

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

	Vaginalblødning Rectalblødning Pulmonal blødning Postoperativ hæmothorax Hæmopericardium Intrakraniel blødning	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste Stridor Dyspnø
Hud og subkutane væv		Allergiske hudreaktioner (inklusive udslæt) Kløe Nældefeber Angioødem (inklusiv: ansigtsødem, tungeødem, larynksødem)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Feber Kuldegysninger Reaktioner ved injektionsstedet inklusive smerte.

4.9 Overdosering

Ved overdosering kan blødningsrisikoen være øget.

En specifik antidot mod lepirudin er i øjeblikket ikke tilgængelig. Ved livstruende blødning og mistanke om for højt plasma-lepirudin bør følgende retningslinjer følges:
- AFBRYD øjeblikkelig Refludanbehandlingen
- Bestem APTT og andre relevante koagulationsparametre
- Bestem hæmoglobin og gør klar til blodtransfusion
- Følg den gældende instruks for behandling af shock.

Enkeltpatient-rapporter og in-vitro data tyder på, at enten hæmofiltration eller hæmodialyse (her anvendes high flux dialysemembraner med et "cut-off point" på 50.000 Dalton) kan være nyttig i denne situation.

Undersøgelser på grise viser, at applikation af von Willebrand Factor (WF, 66 IE/kg legemsvægt.) tydeligt reducerer blødningstiden.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemiddel - direkte thrombininhibitor (ATC-kode: B01AE02)

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin] er et rekombinant hirudin fremstillet i gærceller. Polypeptidet består af 65 aminosyrer og har en molekylevægt på 6979,5 Dalton. Naturligt hirudin dannes af iglen Hirudo medicinalis i spormængder som en gruppe af meget homologe iso-polypeptider.

Lepirudin er en meget specifik direkte thrombin-inhibitor. Dets aktivitet måles i et kromogent assay. 1 antithrombin-enhed (ATU) er den mængde hirudin, som neutraliserer 1 enhed af WHO-thrombin-standard 89/588. Den specifikke lepirudin-aktivitet er ca. 16.000 ATU/mg.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Virkningsmekanismen er uafhængig af antithrombin III. Blodpladefaktor 4 hæmmer ikke lepirudin. Ét lepirudin-molekyle bindes til ét thrombin-molekyle og blokerer herved thrombins thrombogene aktivitet.
Som følge heraf påvirkes alle thrombin-afhængige koagulationsassay, fx stiger APTT dosisafhængigt.

Den kliniske information om type II HIT er i dette produktresumé baseret på data fra 2 prospektive kliniske afprøvninger, som i alt omfatter 198 type II HIT-patienter, der er behandlet med Refludan. Ved indikationen type II HIT med thromboembolisk sygdom (125 patienter) var den totale mortalitet under hele studiet ca. 9 %, medens amputationer og thromboemboliske komplikationer blev registreret i henholdsvis 6 % og 10 % af patienterne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lepirudins farmakokinetiske egenskaber efter intravenøs administration beskrives tilfredsstillende som en to-kompartment model. Fordelingen er langt overvejende begrænset til ekstracellulærvæsken og karakteriseres ved en initial halveringstid på ca. 10 minutter. Eliminationen følger første ordens kinetik og karakteriseres ved en terminal halveringstid på ca. 1,3 timer hos unge og raske frivillige forsøgs-personer.

Både ekskretion og metabolisme finder sted i nyrerne, og ca. 45 % af den indgivne dosis kan påvises i urinen. Ca. 35 % af dosis udskilles uændret.

Lepirudins systemiske clearance falder proportionalt med den glomerulære filtrationshastighed. Hos kvindelige patienter er den systemiske clearance ca. 25 % lavere end hos mandlige patienter.

Hos ældre personer er den systemiske clearance ca. 25 % lavere end hos unge voksne. Alder alene bevirker en 7 % reduktion i clearance i aldersgruppen 30-70 år. Størstedelen af forskellen i clearance mellem unge og ældre patienter skyldes forskelle i nyrefunktionen. Hos patienter med terminal nyreinsufficiens fandtes en forlænget terminal halveringstid på ca. 2 døgn.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

<u>Generel toksikologi</u>
Enkeltdoser og gentagne doser anvendt i toxicitetsstudier på mus, rotter og aber påviste de uønskede virkninger, som kunne forventes ud fra en overdreven kraftig farmakodynamisk effekt af lepirudin. Hos aber sås blødninger i retina. Endvidere sås let til moderat sinushistiocytose i de regionale lymfeknuder og fald i hæmosiderindepoterne i milten hos rotter. Antistoffer mod hirudin, hvilket sås hos flere af de behandlede aber, resulterede i en forlængelse af den terminale halveringstid og en øgning i den systemiske eksponering for lepirudin.

<u>Mutagenicitet</u>
Lepirudin var ikke mutagent eller klastogent i standardiserede assays for sådanne effekter.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

- Mannitol
- Natriumhydroxid, justering til pH 7

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Efter rekonstitution: anvendes øjeblikkelig

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevare over 25º C.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas:
Farveløst glasbeholder (glas type I) lukket med bromobutyl gummiprop, plast flip-off låg og aluminiumshætte.

Pakninger:
- Pakning 1 hætteglas
- Pakning med 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Almene anbefalinger
- Rekonstituering og yderligere fortynding skal ske under sterile forhold.
- Refludan rekonstitueres med sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Den rekonstituerede Refludan injektionsvæske kan fortyndes med natriunchlorid 9 mg/ml (0,9%) eller 5 % glucoseinfusionsvæske.
- Ønskes hurtig rekonstituering injiceres 1 ml solvens i vacuumhætteglasset, som derefter omrystes forsigtigt. Ved rekonstituering fås en klar, farveløs injektionsvæske inden for 3 minutter.
- Uklare injektionsvæsker eller injektionsvæsker, der indeholder partikler, må ikke anvendes.
- Den rekonstituerede injektionsvæske/infusionsvæske skal anvendes straks.
- Præparatet bør opvarmes til stuetemperatur inden administration.
- Ikke anvendt injektionsvæske bør kasseres på passende vis.
- Kun polypropylensprøjter må anvendes til injektion.

Fremstilling af Refludan injektionsvæske **5** mg/ml
Til intravenøs bolus injektion anvendes en opløsning med styrken 5 mg/ml.
- 1 hætteglas (50 mg Refludan) tilsættes 1 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Styrken 5 mg/ml fås ved at overføre opløsningen til en steril engangssprøjte (min. 10 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 10 ml.
- Den færdige opløsning doseres i henhold til legemsvægten (se pkt. 4.2).

Fremstilling af Refludan infusionsvæske **2** mg/ml
Til kontinuerlig intravenøs infusion anvendes en opløsning med styrken 2 mg/ml.
- 2 hætteglas (hver indeholdende 50 mg Refludan) tilsættes hver 1 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Styrken 2 mg/ml fås ved at overføre begge opløsninger til en steril engangsperfusionssprøjte (50 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 50 ml.
- Perfusionsautomatens infusionshastighed justeres i henhold til legemsvægten (se pkt. 4.2).
- Perfusionssprøjten skal skiftes senest hver 12. time efter infusionens påbegyndelse.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/001 REFLUDAN – 50 mg- pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning – 1 hætteglas
EU/1/97/035/002 REFLUDAN – 50 mg – pulver til infusionsvæske eller infusionsvæske, opløsning – 10 hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE / FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13-03-97
Dato for sidste fornyelse af tilladelsen: 05-03-07

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEAs) hjemmeside http://www.emea.europa.eu

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF DET MEDICINSKE PRODUKT**

Ikke relevant

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton: 20 mg x 1 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refludan 20 mg Pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning

lepirudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 20 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: mannitol, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
1 hætteglas (20 mg lepirudin) rekonstitueres med enten
0,4 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), opløsning.
Yderligere fortynding er nødvendig før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes straks.
Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

8. UDLØBSDATO

EXP

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaf ubrugt opløsning på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/003

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindskrift

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton: 20 mg x 10 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refludan 20 mg Pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
lepirudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 20 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 hætteglas med pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
1 hætteglas (20 mg lepirudin) rekonstitueres med enten
0,4 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), opløsning.
Yderligere fortynding er nødvendig før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes straks.
Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

8. UDLØBSDATO

EXP

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaf ubrugt opløsning på passende måde

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindskrift

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas etiket 20 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Refludan 20 mg pulver til injektion eller infusion, opløsning
Lepirudin
Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

lot {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton: 50 mg x 1 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refludan 50 mg Pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
lepirudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 50 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: mannitol, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
1 hætteglas (50 mg lepirudin) rekonstitueres med enten
1 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), opløsning.
Yderligere fortynding er nødvendig før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes straks.
Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

8. UDLØBSDATO

EXP

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaf ubrugt opløsning på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/001

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindskrift

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre karton: 50 mg x 10 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Refludan 50 mg Pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning
lepirudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 50 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 hætteglas med pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
1 hætteglas (50 mg lepirudin) rekonstitueres med enten
1 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), opløsning.
Yderligere fortynding er nødvendig før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes straks.
Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

8. UDLØBSDATO

EXP

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C
Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaf ubrugt opløsning på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/002

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindskrift

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas etiket 50 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Refludan 50 mg pulver til injektion eller infusion, opløsning
lepirudin
Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

lot {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Refludan, 20 mg pulver til injektion eller infusion
Lepirudin

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.
- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Lepirudin til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Refludans virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Refludan
3. Sådan skal De tage Refludan
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Refludan
6. Yderligere oplysninger

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. REFLUDANS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Refludan er et antithrombotisk lægemiddel.
Antithrombotiske lægemidler er lægemidler der hæmmer blodpladedannelse (trombosis).

Refludan anvendes til antikoagulation (hæmning af blodpropdannelse) hos voksne patienter med heparin-induceret trombocytopeni (blodplademangel) type II HIT samt tromboembolisk sygdom (blodpropper), som kræver injiceret antithrombotisk medicin. Type II HIT er en sygdom, der kan opstå efter behandling med heparin-holdige lægemidler. Tilstanden skyldes en slags allergi overfor heparin. Sygdommen kan medføre for lavt antal blodplader og/eller blodpropper i Deres blodkar (tromboser).

Dette kan desuden føre til aflejring af blodpropper i andre organer.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE REFLUDAN

Tag ikke Refludan:
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for lepirudin, over for hirudiner eller et af de øvrige indholdsstoffer
- hvis De er gravid eller ammer

Vær ekstra forsigtig med at tage Refludan:
Hvis de har blødningstendens vil Deres læge nøje overveje risikoen ved Refludanbehandling i forhold til fordelen. Informer derfor venligst Deres læge specielt om følgende:
- Nylig punktur af større blodkar eller organer
- Misdannelser af blodkar og organer
- Nylig slagtilfælde, ulykker eller operationer, som medinddrager hjernen
- Forhøjet blodtryk
- Bakterieinfektion i hjerteklapperne og hjertets indre hinde
- Svær nedsat nyrefunktion.
- Øget blødningstendens.
- Nylig større kirurgiske indgreb (operationer)
- Nylig blødning (fx i hjerne, mave, tarm, øje og lunge)
- Tydelige tegn på blødning
- Nylig aktivt mavesår

- Over 65 år

Fortæl venligst Deres læge, såfremt De lider af nedsat nyrefunktion eller skrumpelever, så vil lægen reducere dosis efter nedenstående retningslinjer.

Du bør også fortælle din læge, om du tidligere er blevet behandlet med Refludan, hirudin eller et hirudin-lignende produkt.

Brug af anden medicin:
Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Blodpropnedbrydende medicin til eller tabletter til forebyggelse af blodpropper (coumariner) kan øge risikoen for blødning, hvis lægemidlerne anvendes på samme tid.

Graviditet og amning
Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De tager nogen form for medicin.

Refludan må ikke anvendes ved graviditet og amning

3. SÅDAN SKAL DE TAGE REFLUDAN

Deres læge vil bestemme og kontrollere dosis og varigheden af behandlingen med Refludan afhængigt af Deres kliniske tilstand, legemsvægt og visse laboratorieværdier.
Hvis De har en følelse af at effekten af Refludan er for stærk eller for svag, så tal med Deres læge eller apoteket herom.
Når Refludan er opløst med en passende opløsningsvæske, vil opløsningen blive givet i en vene ved injektion og derefter ved infusion.

4. BIVIRKNINGER

Refludan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (mindst 1 ud af 10 patienter)
– Blødning

Rapporteret blødningstilfælde inkluderer: Anæmi eller fald i hæmoglobin værdi uden umiddelbar blødningskilde, blå mærker, blødning fra punktur sted, næseblødning, blod i urinen, maveblødning, vaginal blødning, rektal blødning, lungeblødning, blødning i brystområdet efter en operation, blødning i hjernen.

Alvorlig blødning og især hjerneblødning kan være dødelig. I et intensivt postmarketing undersøgelse i HIT type II, blev dødelig blødning rapporteret i 1% og blødning i hjernen i 0,2 % af patienterne. Alvorlig blødning og specielt blødning i hjernen kan være dødeligt. Alvorlig blødning kan føre til mindre volumen af cirkulerende blod, lavt blodtryk, chok, og disses kliniske symptomer.

Sjældne (mindre end 1 ud af 1000 patienter påvirkes)
– Allergiske hudreaktioner (inklusive udslæt), kløe, hedeture, feber, kuldegysninger.
– Anafylaktiske reaktioner inklusive nældefeber, åndenød, med krampeagtige anfald, hoste, skarp åndelyd, vand i kroppen og i indervæggen af karrene (inklusive ansigtsødem, tungeødem, halsødem). I alvorlige tilfælde kan dette medføre chok og dødsfald.
– Reaktioner på injektionsstedet, inklusive smerte.

Hvis nogen af bivirkninger bliver alvorlige, eller De bemærker bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

5. SÅDAN OPBEVARER DE REFLUDAN

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og hætteglasset

Må ikke opbevares over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning.

Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes straks.

Ikke anvendt rekonstitueret opløsning kasseres på passende vis.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Refludan indeholder:
Aktivt stof: lepirudin, et rekombinant DNA-produkt afledt ud fra gærceller.
Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421) og natriumhydroxid til justering af PH.

Refludans udseende og pakningstørrelse
Refludan er et hvidt pulver, der skal opløses til injektion eller infusion. Det leveres i et hætteglas, der indeholder 20 mg lepirudin. Refludan fås i pakker på 1 eller 10 hætteglas. Det er ikke nødvendigvis alle pakkestørrelser, der markedsføres.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Storbritannien.

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {dato}

De kan finde yderligere information om Refludan på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEAs) hjemmeside http://www.emea.europa.eu

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

<----------
Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse:

Almene anbefalinger
- Rekonstituering og yderligere fortynding skal ske under sterile forhold.
- Refludan rekonstitueres med sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Den rekonstituerede Refludan injektionsvæske kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glucoseinfusionsvæske.
- Ønskes hurtig rekonstituering injiceres 0,4 ml solvens i vacuumhætteglasset, som derefter omrystes forsigtigt. Ved rekonstituering fås en klar, farveløs injektionsvæske inden for 3 minutter.
- Uklare injektionsvæsker eller injektionsvæsker, der indeholder partikler, må ikke anvendes.
- Den rekonstituerede injektionsvæske/infusionsvæske skal anvendes straks.
- Præparatet bør opvarmes til stuetemperatur inden administration.
- Ikke anvendt injektionsvæske bør kasseres på passende vis.
- Kun polypropylensprøjter må anvendes til injektion.

Fremstilling af Refludan injektionsvæske **5** mg/ml
Til i.v. bolus injektion anvendes en opløsning med styrken 5 mg/ml.
- 1 hætteglas (20 mg Refludan) tilsættes 0,4 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning
- Styrken 5 mg/ml fås ved at overføre opløsningen til en steril engangssprøjte (min. 5 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 4 ml.
- Den færdige opløsning doseres i henhold til legemsvægten.

Fremstilling af Refludan infusionsvæske **2** mg/ml
Til kontinuerlig i.v. infusion anvendes en opløsning med styrken 2 mg/ml.
- 2 hætteglas (hver indeholdende 20 mg Refludan) tilsættes hver 0,4 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Styrken 2 mg/ml fås ved at overføre begge opløsninger til en steril engangsperfusionssprøjte (50 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 20 ml.
- Perfusionsautomatens infusionshastighed justeres i henhold til legemsvægten.
- Perfusionssprøjten skal skiftes senest hver 12. time efter infusionens påbegyndelse.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Refludan, 50 mg pulver til injektion eller infusion
Lepirudin

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.
- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Lepirudin til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Refludans virkning, og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Refludan
3. Sådan skal De tage Refludan
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De Refludan
6. Yderligere oplysninger

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. REFLUDANS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Refludan er et antithrombotisk lægemiddel.

Antithrombotiske lægemidler er lægemidler der hæmmer blodpladedannelse (trombosis).

Refludan anvendes til antikoagulation (hæmning af blodpropdannelse) hos voksne patienter med heparin-induceret trombocytopeni (blodplademangel) type II HIT samt tromboembolisk sygdom (blodpropper), som kræver injiceret antithrombotisk medicin. Type II HIT er en sygdom, der kan opstå efter behandling med heparin-holdige lægemidler. Tilstanden skyldes en slags allergi overfor heparin. Sygdommen kan medføre for lavt antal blodplader og/eller blodpropper i Deres blodkar (tromboser).

Dette kan desuden føre til aflejring af blodpropper i andre organer.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE REFLUDAN

Tag ikke Refludan
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for lepirudin, til hirudiner eller et af de øvrige indholdsstoffer
- hvis De er gravid eller ammer

Vær ekstra forsigtig med at tage Refludan:
Hvis De har blødningstendens vil Deres læge nøje overveje risikoen ved Refludanbehandling i forhold til fordelen. Informer derfor venligst Deres læge specielt om følgende:
- Nylig punktur af større blodkar eller organer
- Misdannelser af blodkar og organer
- Nylig slagtilfælde, ulykker eller operationer, som medinddrager hjernen
- Forhøjet blodtryk
- Bakterieinfektion i hjerteklapperne og hjertets indre hinde
- Svær nedsat nyrefunktion.
- Øget blødningstendens.
- Nylig større kirurgiske indgreb (operationer)
- Nylig blødning (fx i hjerne, mave, tarm, øje og lunge)
- Tydelige tegn på blødning

- Nylig aktivt mavesår
- Over 65 år

Fortæl venligst Deres læge, såfremt De lider af nedsat nyrefunktion eller skrumpelever, så vil lægen reducere dosis efter nedenstående retningslinjer.

Du bør også fortælle din læge, om du tidligere er blevet behandlet med Refludan, hirudin eller et hirudin-lignende produkt.

Brug af anden medicin:
Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Blodpropnedbrydende medicin til eller tabletter til forebyggelse af blodpropper (coumariner) kan øge risikoen for blødning, hvis lægemidlerne anvendes på samme tid.

Graviditet og amning
Spørg Deres læge eller apotek til råds, før De tager nogen form for medicin.

Refludan må ikke gives til gravide eller ammende mødre.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE REFLUDAN

Deres læge vil bestemme og kontrollere dosis og varigheden af behandlingen med Refludan afhængigt af Deres kliniske tilstand, legemsvægt og visse laboratorieværdier.

Hvis De har en følelse af at effekten af Refludan er for stærk eller for svag, så tal med Deres læge eller apoteket herom.

Når Refludan er opløst med en passende opløsningsvæske, vil opløsningen blive givet i en vene ved injektion og derefter ved infusion.

4. BIVIRKNINGER

Refludan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (mindst 1 ud af 10 patienter)
- Blødning

Rapporteret blødningstilfælde inkluderer: Anæmi eller fald i hæmoglobin værdi uden umiddelbar blødningskilde, blå mærker, blødning fra punktur sted, næseblødning, blod i urinen, maveblødning, vaginal blødning, rektal blødning, lungeblødning, blødning i brystområdet efter en operation, blødning i hjernen.

Alvorlig blødning og især hjerneblødning kan være dødlig. I et intensivt postmarketing undersøgelse i HIT type II, blev dødelig blødning rapporteret i 1% og blødning i hjernen i 0,2% af patienterne. Alvorlig blødning og specielt blødning i hjernen kan være dødligt. Alvorlig blødning kan føre til mindre volumen af cirkulerende blod, lavt blodtryk, chok, og disses kliniske symptomer.

Sjældne (mindre end 1 ud af 1000 patienter påvirkes)
- Allergiske hudreaktioner (inklusive udslæt), kløe, hedeture, feber, kuldegysninger.
- Anafylaktiske reaktioner inklusive nældefeber, åndenød, med krampeagtige anfald, hoste, skarp åndelyd, vand i kroppen og i indervæggen af karrene (inklusive ansigtsødem, tungeødem, halsødem). I alvorlige tilfælde kan dette medføre chok og dødsfald.
- Reaktioner på injektionsstedet, inklusive smerte.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Hvis nogen af bivirkninger bliver alvorlige, eller De bemærker bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom.

5. SÅDAN OPBEVARER DE REFLUDAN

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og hætteglasset

Må ikke opbevares over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning.

Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder partikler.

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes straks.

Ikke anvendt rekonstitueret opløsning kasseres på passende vis.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Refludan indeholder
Aktivt stof: et rekombinant DNA-produkt afledt ud fra gærceller.
Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421) og natriumhydroxid til justering af PH.

Refludans udseende og pakningstørrelse
Refludan er et hvidt pulver, der skal opløses til injektion eller infusion. Det leveres i et hætteglas, der indeholder 20 mg lepirudin. Refludan fås i pakker på 1 eller 10 hætteglas. Det er ikke nødvendigvis alle pakkestørrelser, der markedsføres.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Storbritannien.

Fremstiller
CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg, Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {dato}

De kan finde yderligere information om Refludan på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEAs) hjemmeside http://www.emea.europa.eu

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

<----------

Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse:

Almene anbefalinger
- Rekonstituering og yderligere fortynding skal ske under sterile forhold.
- Refludan rekonstitueres med sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Den rekonstituerede Refludan injektionsvæske kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glucoseinfusionsvæske.
- Ønskes hurtig rekonstituering injiceres 1 ml solvens i vacuumhætteglasset, som derefter omrystes forsigtigt. Ved rekonstituering fås en klar, farveløs injektionsvæske inden for 3 minutter.
- Uklare injektionsvæsker eller injektionsvæsker, der indeholder partikler, må ikke anvendes.
- Den rekonstituerede injektionsvæske/infusionsvæske skal anvendes straks.
- Præparatet bør opvarmes til stuetemperatur inden administration.
- Ikke anvendt injektionsvæske bør kasseres på passende vis.
- Kun polypropylensprøjter må anvendes til injektion.

Fremstilling af Refludan injektionsvæske **5** mg/ml
Til i.v. bolus injektion anvendes en opløsning med styrken 5 mg/ml.
- 1 hætteglas (50 mg Refludan) tilsættes 1 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning
- Styrken 5 mg/ml fås ved at overføre opløsningen til en steril engangssprøjte (min. 10 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 10 ml.
- Den færdige opløsning doseres i henhold til legemsvægten.

Fremstilling af Refludan infusionsvæske **2** mg/ml
Til kontinuerlig i.v. infusion anvendes en opløsning med styrken 2 mg/ml.
- 2 hætteglas (hver indeholdende 50 mg Refludan) tilsættes hver 1 ml sterilt vand eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning.
- Styrken 2 mg/ml fås ved at overføre begge opløsninger til en steril engangsperfusionssprøjte (50 ml sprøjte) og herefter yderligere fortynde med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning eller 5 % glukoseinfusionsvæske til et totalvolumen på 50 ml.
- Perfusionsautomatens infusionshastighed justeres i henhold til legemsvægten.
- Perfusionssprøjten skal skiftes senest hver 12. time efter infusionens påbegyndelse.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg