

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refludan 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Lepirudin

(Lepirudin ist ein aus Hefezellen hergestelltes rekombinantes DNA-Produkt)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes bis fast weißes gefriergetrocknetes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Gerinnungshemmung bei Erwachsenen mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II und thromboembolischer Erkrankung, die eine parenterale antithrombotische Therapie erfordern.

Die Diagnose sollte durch den HIPAA (Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungs-Assay) oder einen gleichwertigen Test bestätigt werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Refludan sollte unter der Leitung eines Arztes mit Erfahrungen auf dem Gebiet der Gerinnungsstörungen eingeleitet werden.

#### Anfangsdosierung

Gerinnungshemmung bei Erwachsenen mit HIT Typ II und thromboembolischer Erkrankung:

- 0,4 mg/kg Körpergewicht intravenös als Bolus
- anschließend 0,15 mg/kg Körpergewicht pro Stunde als intravenöse Dauerinfusion über 2 - 10 Tage oder länger, wenn das klinische Bild es erfordert.

Im Normalfall richtet sich die Dosierung nach dem Körpergewicht des Patienten. Dieses gilt für ein Körpergewicht von bis zu 110 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 110 kg sollte die für 110 kg Körpergewicht geltende Dosis nicht überschreiten (siehe auch Tabellen 2 und 3 unten).

#### Steuerung und Modifizierung der Refludan-Dosierung

#### Standard-Empfehlungen

##### Steuerung:

- Im Allgemeinen sollte die Dosierung (Infusionsrate) an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) angepasst werden.
- Die erste aPTT-Bestimmung sollte 4 Stunden nach Beginn der Refludan-Therapie durchgeführt werden.

- Die aPTT sollte mindestens einmal täglich bestimmt werden. Häufigere Bestimmungen können nötig werden, z.B. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder erhöhtem Blutungsrisiko.
- Zielbereich (therapeutisches Fenster) für die aPTT:
  - Unter Verwendung von “Actin FS” oder “Neothromtin” auf automatischen Koagulometern ist der Zielbereich für die aPTT die 1,5 bis 3fache Verlängerung des Normalwertes.
  - Bei Einsatz anderer Reagenzien sollte der obere Grenzwert des therapeutischen Fensters auf die 2,5fache Verlängerung des Normalwertes reduziert werden.
  - Zur Erzielung spezifischer und exakter aPTT-Grenzwerte kann die Laborausrüstung/das Testreagenz durch Mischung von standardisiertem Humanplasma mit 0,15 µg/ml Lepirudin (unterer Grenzwert) und 1,5 µg/ml Lepirudin (oberer Grenzwert) kalibriert werden.

#### *Dosisanpassung:*

- Jeder aPTT-Wert außerhalb des Zielbereiches ist sofort erneut zu bestimmen, bevor Dosisanpassungen erfolgen, es sei denn, es besteht dringender klinischer Handlungsbedarf.
- Liegt der erneut bestimmte aPTT-Wert oberhalb des Zielbereiches, sollte die Infusion für zwei Stunden unterbrochen werden. Bei Wiederaufnahme sollte die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % gesenkt werden. (Eine zusätzliche intravenöse Bolusdosis sollte nicht gegeben werden.) Die aPTT sollte nach 4 Stunden erneut bestimmt werden.
- Liegt der erneut bestimmte aPTT-Wert unterhalb des Zielbereiches, sollte die Infusionsgeschwindigkeit um 20 % erhöht werden. Die aPTT muss nach 4 Stunden erneut bestimmt werden.
- Im Allgemeinen sollte eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,21 mg/kg/Stunde nicht überschritten werden, ohne nach Gerinnungsstörungen zu suchen, die eine angemessene aPTT-Antwort verhindern könnten.

#### Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten zur Umstellung auf orale Gerinnungshemmung

Vor der Umstellung eines Patienten auf Cumarin-Derivate (Vitamin-K-Antagonisten) zur oralen Gerinnungshemmung nach Refludan-Therapie sollte Folgendes beachtet werden: Die Behandlung mit Cumarin-Derivaten sollte erst begonnen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl normalisiert. Mit der beabsichtigten Erhaltungsdosis sollte ohne Initialdosis begonnen werden. Um prothrombotische Effekte zu Beginn der Cumaringabe zu vermeiden, sollte die parenterale Gerinnungshemmung für 4 bis 5 Tage fortgesetzt werden (für weitere Informationen siehe Packungsbeilage des oralen Antikoagulans). Die Verabreichung des parenteralen Wirkstoffs kann beendet werden, sobald der INR-Wert innerhalb des gewünschten Bereichs stabil bleibt.

#### Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Da Lepirudin nahezu vollständig renal ausgeschieden und metabolisiert wird (siehe auch Abschnitt 5.2), sollte die Nierenfunktion des Patienten vor der Verabreichung berücksichtigt werden. Bei Nierenfunktionseinschränkung kann selbst unter einer Standard-Dosierung eine relative Überdosierung auftreten. Daher müssen die Bolusdosis und die Infusionsrate bei bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz reduziert werden (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min oder Kreatinin-Wert über 15 mg/l [133 µmol/l]).

Refludan wurde in klinischen Studien nicht bei HIT Typ II-Patienten mit signifikanter Nierenfunktionseinschränkung therapeutisch angewendet. Die folgenden Dosierungsempfehlungen basieren auf Einzeldosis-Studien bei einer kleinen Zahl von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung. Daher sind diese Empfehlungen nur vorläufig.

Wenn verfügbar, sollten Dosisanpassungen an der Kreatinin-Clearance (bestimmt nach einer verlässlichen Methode, z.B. aus dem 24-Stunden-Sammel-Urin) ausgerichtet werden. In allen anderen Fällen richtet sich die Dosierung nach dem Kreatinin-Wert.

Grundsätzlich ist die Bolusdosis auf 0,2 mg/kg Körpergewicht zu reduzieren.

Die Infusionsrate ist gemäß Tabelle 1 zu reduzieren. Eine zusätzliche aPTT-Überwachung ist notwendig.

**Tabelle 1:** Reduzierung der Infusionsrate bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

| Kreatinin-Clearance<br>[ml/min] | Kreatinin-Wert<br>[mg/l (μmol/l)] | Angepasste Infusionsrate<br>[% der Originaldosis] |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
| 45 – 60                         | 16 - 20 (141 - 177)               | 50 %                                              |
| 30 – 44                         | 21 - 30 (178 - 265)               | 30 %                                              |
| 15 – 29                         | 31 - 60 (266 - 530)               | 15 %                                              |
| unter 15*                       | über 60 (530)*                    | keine Infusion bzw. Infusions-STOP!*              |

- \* Bei Hämodialyse-Patienten oder akutem Nierenversagen (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min oder Kreatinin-Werten über 60 mg/l [530 μmol/l]) ist die Infusion von Refludan zurückzustellen oder abzubrechen.  
Nur bei Rückgang der aPTT-Werte unter die untere therapeutische Grenze (siehe Steuerung: Zielbereich) können weitere intravenöse Bolusgaben von 0,1 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag erwogen werden.

### **Anwendung**

Herstellung der Lösung wie in Abschnitt 6.6 beschrieben.

#### **Initialer intravenöser Bolus:**

Zur intravenösen Bolusinjektion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml benötigt.

**Die intravenöse Injektion ist langsam durchzuführen.**

**Tabelle 2:** Beispiele für Standard-Injektionsvolumina in Abhängigkeit vom Körpergewicht

| Körpergewicht<br>[kg] | Injektionsvolumen [ml]               |                                      |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                       | Dosierung 0,4 mg/kg<br>Körpergewicht | Dosierung 0,2 mg/kg<br>Körpergewicht |
| 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                                  |

#### **Intravenöse Infusion:**

Zur intravenösen Dauerinfusion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml benötigt.  
Die Geschwindigkeit des Perfusors [ml pro Stunde] richtet sich nach dem Körpergewicht.

**Tabelle 3:** Beispiele für Standard-Infusionsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit vom Körpergewicht

| Körpergewicht<br>[kg] | Infusionsgeschwindigkeit [ml/h]          |                                         |
|-----------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                       | Dosierung<br>0,15 mg/kg Körpergewicht /h | Dosierung<br>0,1 mg/kg Körpergewicht /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 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Lepirudin, Hirudinen oder irgendeinem der Hilfsstoffe
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4,6)

Bei Patienten mit akuter Blutung oder Blutungsneigung ist es im Allgemeinen nicht ratsam, Refludan zu verabreichen. Der Arzt muss das Risiko der Refludan-Gabe gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung möglicher Maßnahmen zur Blutungskontrolle sorgfältig abwägen.

Dazu zählen insbesondere folgende Situationen mit erhöhtem Blutungsrisiko:

- Kurz zurückliegende Punktion großer Gefäße oder Organbiopsie
- Anomalie von Gefäßen oder Organen
- Kurz zurückliegende zerebrovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall oder chirurgische Eingriffe am Gehirn
- Schwerer, unkontrollierter Bluthochdruck
- Bakterielle Endokarditis
- Fortgeschrittene Nierenfunktionseinschränkung
- Hämorrhagische Diathese
- Kurz zurückliegende große operative Eingriffe
- Kurz zurückliegende Blutungen (z.B. intrakranielle, gastrointestinale, intraokulare, pulmonale Blutungen)
- Sichtbare Anzeichen von Blutungen
- Akutes peptisches Ulkus in jüngster Vergangenheit
- Alter über 65 Jahre.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Anaphylaktischer Schock: Refludan kann allergische Reaktionen auslösen, einschließlich Anaphylaxie und Schock (siehe Abschnitt 4.8). Tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktionen bei Patienten wurden bei der zweiten oder bei weiteren Reexpositionen mit Refludan berichtet. Aus diesem Grund sollen andere therapeutische Alternativen in Erwägung gezogen werden, bevor die Entscheidung getroffen wird, einen Patienten erneut mit Refludan zu behandeln. Da diese Reaktionen immunologischer Natur sind, kann für Patienten, die kürzlich mit Hirudin oder Hirudin-Analoga behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko bestehen. Die Behandlung mit Refludan sollte nur in einer Einrichtung erfolgen, in der eine sofortige medizinische Hilfe und die Möglichkeit zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks gewährleistet ist.
- Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass sie mit Refludan behandelt worden sind.
- Bei Nierenfunktionseinschränkung kann selbst unter einer Standarddosierung eine relative Überdosierung auftreten. Daher muss der behandelnde Arzt das Risiko der Anwendung sorgfältig gegen den zu erwartenden Nutzen abwägen. Möglicherweise müssen Patienten mit

eingeschränkter Nierenfunktion von einer Behandlung mit Lepirudin ausgeschlossen werden. Die Infusionsgeschwindigkeit muss bei bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

- Bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen mit Lepirudin vor. Eine Leberzirrhose kann auch die renale Exkretion von Lepirudin beeinflussen. Eine stark eingeschränkte Leberfunktion (z. B. bei Leberzirrhose) kann die gerinnungshemmende Wirkung von Lepirudin erhöhen, weil infolge einer reduzierten Bildung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren die Gerinnung bereits beeinträchtigt ist.
- Bildung von Antikörpern gegen Hirudine wurde in ca. 40 % der HIT Typ II-Patienten beobachtet und wurde insbesondere bei einer Behandlungsdauer von mehr als 5 Tagen berichtet. Dies kann möglicherweise eine erhöhte antikoagulatorische Wirkung von Lepirudin zur Folge haben, welche möglicherweise auf einer verzögerten renalen Ausscheidung der aktiven Lepirudin-Antihirudin-Komplexe beruht. Daher ist eine strenge Überwachung der aPTT auch während längerer Therapie notwendig. Eine Neutralisierung von Lepirudin oder eine allergische Reaktion im Zusammenhang mit den positiven Antikörpertests wurden nicht festgestellt.
- Erfahrungen einer kombinierten Therapie mit Thrombolytika bei Patienten mit HIT Typ II sind sehr begrenzt. Da das Risiko schwerer Blutungen in dieser Situation beträchtlich ist, sollte die Dosierung von Refludan wesentlich reduziert werden. Das optimale Dosierungsschema von Refludan unter diesen Umständen ist nicht bekannt.
- Anwendung bei Kindern: Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern sind noch nicht belegt.
- Ältere Patienten: Patienten in höherem Alter haben unter Antikoagulation ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen. Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer Nierenfunktionseinschränkung bei der Dosierung von Lepirudin beachtet werden. Eine spezifische Dosisanpassung wird bei älteren Patienten nicht vorgenommen. Dosisanpassungen müssen unter Berücksichtigung der Nierenfunktion, des Gewichtes und der aPTT (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Gleichzeitige Gabe mit Thrombolytika (z.B. rt-PA oder Streptokinase) kann:

- das Blutungsrisiko erhöhen
- die Wirkung von Refludan auf die aPTT-Verlängerung beträchtlich verstärken.

Die gleichzeitige Therapie mit Kumin-Derivaten (Vitamin-K-Antagonisten) oder mit Substanzen, die die Plättchenfunktion beeinflussen, kann das Blutungsrisiko ebenfalls erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Refludan und folgenden Substanzen wurde nicht geprüft:

- Thrombozytenaggregationshemmer außer Acetylsalicylsäure wie z. B. Ticlopidin oder Clopidogrel,
- GpIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wie z. B. Eptifibatid, Tirofiban oder Abciximab,
- andere Thrombin-Inhibitoren wie z. B. niedermolekulare Heparine.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Sicherheit von Refludan in Schwangerschaft oder Stillzeit wurde am Menschen bisher nicht untersucht.

In einer Standard-Studie zur embryo-foetalen Toxizität war die Überlebensrate von Nachkommen und Müttern reduziert.

Über die Anwendung von Refludan in der Stillzeit liegen derzeit keine Erfahrungen vor.

Refludan sollte daher nicht in der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die bei Patienten unter der Behandlung mit Refludan aufgetretenen Nebenwirkungen waren größtenteils Blutungen ( $>1/10$ ). Lebensbedrohliche Blutungsereignisse (einschließlich intrakranielle Blutungen) wurden in klinischen Prüfungen an Patienten mit akutem Koronarsyndrom gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $<1/100$ ) berichtet. Während der intensivierten Beobachtung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit HIT Typ II bei 1 % tödliche Blutungen und bei 0,2 % intrakranielle Blutungen berichtet.

Die unter Refludan berichteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

| Sehr häufig ( $>1/10$ ); häufig ( $>1/100$ , $<1/10$ ); gelegentlich ( $>1/1.000$ $<1/100$ ); selten ( $>1/10.000$ $<1/1.000$ ); sehr selten ( $<1/10.000$ ) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Systemorganklasse                                                                                                                                            | Sehr häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Selten                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen                                                                                                         |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                     | Anämie oder Abfall des Hämoglobinwerts ohne sichtbare Blutungsquelle<br>Hämatom<br>Blutung aus Punktionsstellen<br>Nasenbluten<br>Hämaturie<br>Gastrointestinale Blutung<br>Vaginale Blutung<br>Rektale Blutung<br>Lungenblutung<br>Postoperativer Hemothorax<br>Hämatoperikard<br>Intrakranielle Blutung | Hitzewallungen<br>Schock, einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang                                                                             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Husten<br>Stridor<br>Dyspnoe                                                                                                                      |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Allergische Hautreaktionen (einschließlich Hautausschlag)<br>Juckreiz<br>Urtikaria<br>Angioödem (einschließlich: Gesichts-, Zungen-, Laryngxödem) |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fieber<br>Schüttelfrost<br>Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen                                                           |

#### 4.9 Überdosierung

Überdosierung kann das Blutungsrisiko erhöhen.

Zur Zeit ist kein spezifisches Antidot gegen Lepirudin verfügbar. Bei lebensbedrohlichen Blutungen oder Verdacht auf übermäßig hohe Lepirudin-Plasmaspiegel sollten die folgenden Empfehlungen befolgt werden:

- Refludan-Gabe SOFORT abbrechen
- aPTT bestimmen und andere Gerinnungsparameter, soweit notwendig
- Hämoglobin bestimmen und Bluttransfusion vorbereiten
- Gültige Richtlinien zur Schocktherapie befolgen.

Darüber hinaus lassen individuelle Fallberichte und Ergebnisse von in-vitro-Untersuchungen vermuten, dass entweder die Anwendung von Hämofiltration oder Hämodialyse (unter Verwendung von "high flux"-Dialysemembranen mit einer Filtrationsgrenze von 50.000 Dalton) in dieser Situation von Nutzen sein kann.

Ergebnisse aus Studien mit Schweinen zeigen, dass die Anwendung von von-Willebrand-Faktor (vWF, 66 I.E./kg Körpergewicht) die Blutungszeit deutlich verringert.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotikum – direkter Thrombin-Inhibitor (ATC Code: B01AE02)

Lepirudin ([Leu<sup>1</sup>, Thr<sup>2</sup>]-63-desulfohirudin) ist ein rekombinantes Hirudin, das aus Hefezellen gewonnen wird. Das Polypeptid besteht aus 65 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 6979,5 Dalton. Natürliches Hirudin wird vom Blutegel *Hirudo medicinalis* als eine Familie weitgehend homologer Isopolypeptide in Spuren produziert.

Lepirudin ist ein hochspezifischer direkter Inhibitor des Thrombins. Seine Aktivität wird in einem chromogenen Test ermittelt. Eine Antithrombin-Einheit (ATE) entspricht der Menge Hirudin, die eine Einheit der WHO-Zubereitung 89/588 von Thrombin neutralisiert. Die spezifische Aktivität von Lepirudin ist ca. 16.000 ATE/mg.

Seine Wirkungsweise ist unabhängig von Antithrombin III. Der Plättchenfaktor 4 hemmt Lepirudin nicht. Ein Molekül Hirudin bindet sich an ein Molekül Thrombin und blockiert so die thrombogene Wirkung des Thrombins.

Daraus ergibt sich, dass alle Thrombin-abhängigen Gerinnungstests beeinflusst werden, z.B. steigen die aPTT-Werte dosisabhängig.

Die klinische Information zur HIT Typ II in dieser SPC basiert auf den Daten von zwei prospektiven Studien mit insgesamt 198 HIT Typ II-Patienten, die mit Refludan behandelt wurden. Bei der Indikation HIT Typ II mit thromboembolischer Erkrankung (125 Patienten) betrug die Gesamt-Mortalität während der Studiendauer ca. 9 %, während Amputationen und neue thromboembolische Komplikationen bei 6 % bzw. 10 % der Patienten dokumentiert wurden.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lepirudin nach intravenöser Gabe sind durch ein Zwei-Kompartiment-Modell gut beschrieben. Die Verteilung ist im Wesentlichen beschränkt auf die extrazellulären Flüssigkeiten und ist durch eine initiale Halbwertszeit von ca. 10 Minuten charakterisiert. Die Elimination folgt einem Prozess erster Ordnung und ist durch eine terminale Halbwertszeit von ca. 1,3 Stunden bei jungen gesunden Freiwilligen charakterisiert.

Sowohl Ausscheidung als auch Metabolisierung finden in der Niere statt und ca. 45 % der verabreichten Dosis ist im Urin nachweisbar. Ca. 35 % der Dosis wird unverändert ausgeschieden.

Die systemische Clearance von Lepirudin sinkt proportional zu der bestehenden glomerulären Filtrationsrate. Bei weiblichen Patienten ist die systemische Clearance ca. 25 % niedriger als bei männlichen Patienten.

Bei älteren Patienten ist die systemische Clearance von Lepirudin ca. 25 % niedriger als bei jungen Patienten. Das Alter allein verursacht eine 7 %ige Reduzierung der Clearance ab einem Alter von 30 bis 70 Jahren. Der Unterschied in der Clearance zwischen jungen und älteren Patienten ist hauptsächlich auf die Unterschiede in der renalen Funktion zurückzuführen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden verlängerte Eliminations-Halbwertszeiten von ca. 2 Tagen beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Allgemeine Toxizität

In Toxizitätsstudien mit Einzel- und Mehrfachgaben bei Mäusen, Ratten und Affen zeigten sich die Nebenwirkungen, die von einer übermäßigen pharmakodynamischen Wirkung des Lepirudins erwartet werden konnten. Bei Affen traten retinale Blutungen auf. Darüber hinaus wurden bei Ratten leichte bis mittelschwere Sinushistiozytosen der regionalen Lymphknoten und verringerte Haemosiderin-Ablagerungen in der Milz beobachtet. Antikörper gegen Hirudin, die bei mehreren der behandelten Affen auftraten, führten zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit und zu einem Anstieg der systemischen Lepirudin-Exposition.

#### Mutagenität

Lepirudin zeigte keine mutagenen oder clastogenen Eigenschaften in Standard-Versuchen zu solchen Wirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Mannitol
- Natriumhydroxid zur Einstellung auf pH 7.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Rekonstitution: sofort verbrauchen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### *Durchstechflasche für die Injektion:*

Farblose Glasflasche (Typ I Glas), verschlossen mit einem Brombutyl-Gummi-Infusionsstopfen, einer Plastik-Kappe und einer Aluminiumkappe.

#### *Packungsgrößen:*

- Packung mit 1 Durchstechflasche
- Packung mit 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Allgemeine Hinweise

- Rekonstitution und weitere Verdünnung sind unter sterilen Bedingungen durchzuführen.
- Zur Rekonstitution ist Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verwenden.
- Zur weiteren Verdünnung eignen sich Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-ige Glukoselösung.
- Zur schnellen und vollständigen Auflösung ist 0,4 ml des Lösungsmittels in die Vakuumflasche zu injizieren. Anschließend Flasche leicht schwenken. Nach Auflösung erhält man eine klare, farblose Lösung in weniger als 3 Minuten.
- Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.
- Die hergestellte Lösung ist sofort zu verbrauchen.
- Das Präparat sollte vor Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden.
- Nicht verbrauchte Lösung muss fachgerecht entsorgt werden.
- Zur Injektion dürfen nur Polypropylen-Spritzen verwendet werden.

### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml

Zur intravenösen Bolus-Injektion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml benötigt:

- Inhalt einer Durchstechflasche (20 mg Lepirudin) mit 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 5 mg/ml wird erreicht durch Überführung in eine sterile Einmalspritze (Größe mind. 5 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 4 ml.
- Die Lösung wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (siehe Abschnitt 4.2).

### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml

Zur intravenösen Dauerinfusion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml benötigt:

- Inhalt zweier Flaschen (zu je 20 mg Lepirudin) mit je 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 2 mg/ml wird erreicht durch Überführung der beiden Lösungen in eine sterile Einmal-Perfusor-Spritze (Größe 50 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 20 ml.
- Die Infusionsgeschwindigkeit des Perfusors richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Perfusor-Spritze ist spätestens alle 12 Stunden nach Beginn der Infusion zu wechseln.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|                 |                                                                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/97/035/003 | REFLUDAN – 20 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung – 1 Durchstechflasche   |
| EU/1/97/035/004 | REFLUDAN – 20 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung – 10 Durchstechflaschen |

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 13.03.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.03.2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refludan 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Lepirudin.

(Lepirudin ist ein aus Hefezellen hergestelltes rekombinantes DNA-Produkt)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Weißes bis fast weißes gefriergetrocknetes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Gerinnungshemmung bei Erwachsenen mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II und thromboembolischer Erkrankung, die eine parenterale antithrombotische Therapie erfordern.

Die Diagnose sollte durch den HIPAA (Heparin-induzierten Plättchen-Aktivierungs-Assay) oder einen gleichwertigen Test bestätigt werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Refludan sollte unter der Leitung eines Arztes mit Erfahrungen auf dem Gebiet der Gerinnungsstörungen eingeleitet werden.

#### Anfangsdosierung

Gerinnungshemmung bei Erwachsenen mit HIT Typ II und thromboembolischer Erkrankung:

- 0,4 mg/kg Körpergewicht intravenös als Bolus
- anschließend 0,15 mg/kg Körpergewicht pro Stunde als intravenöse Dauerinfusion über 2 - 10 Tage oder länger, wenn das klinische Bild es erfordert.

Im Normalfall richtet sich die Dosierung nach dem Körpergewicht des Patienten. Dieses gilt für ein Körpergewicht von bis zu 110 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 110 kg sollte die für 110 kg Körpergewicht geltende Dosis nicht überschreiten (siehe auch Tabellen 2 und 3 unten).

#### Steuerung und Modifizierung der Refludan-Dosierung

#### Standard-Empfehlungen

##### Steuerung:

- Im Allgemeinen sollte die Dosierung (Infusionsrate) an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) angepasst werden.
- Die erste aPTT-Bestimmung sollte 4 Stunden nach Beginn der Refludan-Therapie durchgeführt werden.

- Die aPTT sollte mindestens einmal täglich bestimmt werden. Häufigere Bestimmungen können nötig werden, z.B. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder erhöhtem Blutungsrisiko.
- Zielbereich (therapeutisches Fenster) für die aPTT:
  - Unter Verwendung von “Actin FS” oder “Neothromtin” auf automatischen Koagulometern ist der Zielbereich für die aPTT die 1,5 bis 3fache Verlängerung des Normalwertes.
  - Bei Einsatz anderer Reagenzien sollte der obere Grenzwert des therapeutischen Fensters auf die 2,5fache Verlängerung des Normalwertes reduziert werden.
  - Zur Erzielung spezifischer und exakter aPTT-Grenzwerte kann die Laborausrüstung/das Testreagenz durch Mischung von standardisiertem Humanplasma mit 0,15 µg/ml Lepirudin (unterer Grenzwert) und 1,5 µg/ml Lepirudin (oberer Grenzwert) kalibriert werden.

#### *Dosisanpassung:*

- Jeder aPTT-Wert außerhalb des Zielbereiches ist sofort erneut zu bestimmen, bevor Dosisanpassungen erfolgen, es sei denn, es besteht dringender klinischer Handlungsbedarf.
- Liegt der erneut bestimmte aPTT-Wert oberhalb des Zielbereiches, sollte die Infusion für zwei Stunden unterbrochen werden. Bei Wiederaufnahme sollte die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % gesenkt werden. (Eine zusätzliche intravenöse Bolusdosis sollte nicht gegeben werden.) Die aPTT sollte nach 4 Stunden erneut bestimmt werden.
- Liegt der erneut bestimmte aPTT-Wert unterhalb des Zielbereiches, sollte die Infusionsgeschwindigkeit um 20 % erhöht werden. Die aPTT muss nach 4 Stunden erneut bestimmt werden.
- Im Allgemeinen sollte eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,21 mg/kg/Stunde nicht überschritten werden, ohne nach Gerinnungsstörungen zu suchen, die eine angemessene aPTT-Antwort verhindern könnten.

#### Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten zur Umstellung auf orale Gerinnungshemmung

Vor der Umstellung eines Patienten auf Cumarin-Derivate (Vitamin-K-Antagonisten) zur oralen Gerinnungshemmung nach Refludan-Therapie sollte Folgendes beachtet werden: Die Behandlung mit Cumarin-Derivaten sollte erst begonnen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl normalisiert. Mit der beabsichtigten Erhaltungsdosis sollte ohne Initialdosis begonnen werden. Um prothrombotische Effekte zu Beginn der Cumaringabe zu vermeiden, sollte die parenterale Gerinnungshemmung für 4 bis 5 Tage fortgesetzt werden (für weitere Informationen siehe Packungsbeilage des oralen Antikoagulans). Die Verabreichung des parenteralen Wirkstoffs kann beendet werden, sobald der INR-Wert innerhalb des gewünschten Bereichs stabil bleibt.

#### Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Da Lepirudin nahezu vollständig renal ausgeschieden und metabolisiert wird (siehe auch Abschnitt 5.2), sollte die Nierenfunktion des Patienten vor der Verabreichung berücksichtigt werden. Bei Nierenfunktionseinschränkung kann selbst unter einer Standard-Dosierung eine relative Überdosierung auftreten. Daher müssen die Bolusdosis und die Infusionsrate bei bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz reduziert werden (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min oder Kreatinin-Wert über 15 mg/l [133 µmol/l]).

Refludan wurde in klinischen Studien nicht bei HIT Typ II-Patienten mit signifikanter Nierenfunktionseinschränkung therapeutisch angewendet. Die folgenden Dosierungsempfehlungen basieren auf Einzeldosis-Studien bei einer kleinen Zahl von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung. Daher sind diese Empfehlungen nur vorläufig.

Wenn verfügbar, sollten Dosisanpassungen an der Kreatinin-Clearance (bestimmt nach einer verlässlichen Methode, z.B. aus dem 24-Stunden-Sammel-Urin) ausgerichtet werden. In allen anderen Fällen richtet sich die Dosierung nach dem Kreatinin-Wert.

Grundsätzlich ist die Bolusdosis auf 0,2 mg/kg Körpergewicht zu reduzieren.

Die Infusionsrate ist gemäß Tabelle 1 zu reduzieren. Eine zusätzliche aPTT-Überwachung ist notwendig.

Tabelle 1: Reduzierung der Infusionsrate bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

| Kreatinin-Clearance<br>[ml/min] | Kreatinin-Wert<br>[mg/l (μmol/l)] | Angepasste Infusionsrate<br>[% der Originaldosis] |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
| 45 – 60                         | 16 - 20 (141 - 177)               | 50 %                                              |
| 30 – 44                         | 21 - 30 (178 - 265)               | 30 %                                              |
| 15 – 29                         | 31 – 60 (266 - 530)               | 15 %                                              |
| unter 15*                       | über 60 (530)*                    | keine Infusion bzw. Infusions-STOP!*              |

- \* Bei Hämodialyse-Patienten oder akutem Nierenversagen (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min oder Kreatinin-Werten über 60 mg/l [530 μmol/l]) ist die Infusion von Refludan zurückzustellen oder abubrechen.  
Nur bei Rückgang der aPTT-Werte unter die untere therapeutische Grenze (siehe Steuerung: Zielbereich) können weitere intravenöse Bolusgaben von 0,1 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag erwogen werden.

### Anwendung

Herstellung der Lösung wie in Abschnitt 6.6 beschrieben.

#### Initialer intravenöser Bolus:

Zur intravenösen Bolusinjektion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml benötigt.

**Die intravenöse Injektion ist langsam durchzuführen.**

Tabelle 2: Beispiele für Standard-Injektionsvolumina in Abhängigkeit vom Körpergewicht

| Körpergewicht<br>[kg] | Injektionsvolumen [ml]               |                                      |
|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                       | Dosierung 0,4 mg/kg<br>Körpergewicht | Dosierung 0,2 mg/kg<br>Körpergewicht |
| 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                                  |

#### Intravenöse Infusion:

Zur intravenösen Dauerinfusion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml benötigt. Die Geschwindigkeit des Perfusors [ml pro Stunde] richtet sich nach dem Körpergewicht.

Tabelle 3: Beispiele für Standard-Infusionsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit vom Körpergewicht

| Körpergewicht<br>[kg] | Infusionsgeschwindigkeit [ml/h]          |                                      |
|-----------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|
|                       | Dosierung 0,15 mg/kg<br>Körpergewicht /h | Dosierung 0,1 mg/kg Körpergewicht /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 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Lepirudin, Hirudinen oder irgendeinem der Hilfsstoffe
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Bei Patienten mit akuter Blutung oder Blutungsneigung ist es im Allgemeinen nicht ratsam, Refludan zu verabreichen. Der Arzt muss das Risiko der Refludan-Gabe gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung möglicher Maßnahmen zur Blutungskontrolle sorgfältig abwägen.

Dazu zählen insbesondere folgende Situationen mit erhöhtem Blutungsrisiko:

- Kurz zurückliegende Punktion großer Gefäße oder Organbiopsie
- Anomalie von Gefäßen oder Organen
- Kurz zurückliegende zerebrovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall oder chirurgische Eingriffe am Gehirn
- Schwerer, unkontrollierter Bluthochdruck
- Bakterielle Endokarditis
- Fortgeschrittene Nierenfunktionseinschränkung
- Hämorrhagische Diathese
- Kurz zurückliegende große operative Eingriffe
- Kurz zurückliegende Blutungen (z.B. intrakranielle, gastrointestinale, intraokulare, pulmonale Blutungen)
- Sichtbare Anzeichen von Blutungen
- Akutes peptisches Ulkus in jüngster Vergangenheit
- Alter über 65 Jahre.

### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Anaphylaktischer Schock: Refludan kann allergische Reaktionen auslösen, einschließlich Anaphylaxie und Schock (siehe Abschnitt 4.8). Tödlich verlaufene anaphylaktische Reaktionen bei Patienten wurden bei der zweiten oder bei weiteren Reexpositionen mit Refludan berichtet. Aus diesem Grund sollen andere therapeutische Alternativen in Erwägung gezogen werden, bevor die Entscheidung getroffen wird, einen Patienten erneut mit Refludan zu behandeln. Da diese Reaktionen immunologischer Natur sind, kann für Patienten, die kürzlich mit Hirudin oder Hirudin-Analoga behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko bestehen. Die Behandlung mit Refludan sollte nur in einer Einrichtung erfolgen, in der eine sofortige medizinische Hilfe und die Möglichkeit zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks gewährleistet ist.
- Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass sie mit Refludan behandelt worden sind.
- Bei Nierenfunktionseinschränkung kann selbst unter einer Standarddosierung eine relative Überdosierung auftreten. Daher muss der behandelnde Arzt das Risiko der Anwendung sorgfältig gegen den zu erwartenden Nutzen abwägen. Möglicherweise müssen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von einer Behandlung mit Lepirudin ausgeschlossen werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit muss bei bekannter oder vermuteter Niereninsuffizienz reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

- Bei Patienten mit signifikant eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen mit Lepirudin vor. Eine Leberzirrhose kann auch die renale Exkretion von Lepirudin beeinflussen. Eine stark eingeschränkte Leberfunktion (z. B. bei Leberzirrhose) kann die gerinnungshemmende Wirkung von Lepirudin erhöhen, weil infolge einer reduzierten Bildung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren die Gerinnung bereits beeinträchtigt ist.
- Bildung von Antikörpern gegen Hirudine wurde in ca. 40 % der HIT Typ II-Patienten beobachtet und wurde insbesondere bei einer Behandlungsdauer von mehr als 5 Tagen berichtet. Dies kann möglicherweise eine erhöhte antikoagulatorische Wirkung von Lepirudin zur Folge haben, welche möglicherweise auf einer verzögerten renalen Ausscheidung der aktiven Lepirudin-Antihirudin-Komplexe beruht. Daher ist eine strenge Überwachung der aPTT auch während längerer Therapie notwendig. Eine Neutralisierung von Lepirudin oder eine allergische Reaktion im Zusammenhang mit den positiven Antikörpertests wurden nicht festgestellt.
- Erfahrungen einer kombinierten Therapie mit Thrombolytika bei Patienten mit HIT Typ II sind sehr begrenzt. Da das Risiko schwerer Blutungen in dieser Situation beträchtlich ist, sollte die Dosierung von Refludan wesentlich reduziert werden. Das optimale Dosierungsschema von Refludan unter diesen Umständen ist nicht bekannt.
- Anwendung bei Kindern: Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern sind noch nicht belegt.
- Ältere Patienten: Patienten in höherem Alter haben unter Antikoagulation ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen. Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer Nierenfunktionseinschränkung bei der Dosierung von Lepirudin beachtet werden. Eine spezifische Dosisanpassung wird bei älteren Patienten nicht vorgenommen. Dosisanpassungen müssen unter Berücksichtigung der Nierenfunktion, des Gewichtes und der aPTT (siehe Abschnitt 4.2) erfolgen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Gleichzeitige Gabe mit Thrombolytika (z.B. rt-PA oder Streptokinase) kann

- das Blutungsrisiko erhöhen
- die Wirkung von Refludan auf die aPTT-Verlängerung beträchtlich verstärken.

Die gleichzeitige Therapie mit Kumarin-Derivaten (Vitamin-K-Antagonisten) oder mit Substanzen, die die Plättchenfunktion beeinflussen, kann das Blutungsrisiko ebenfalls erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von Refludan und folgenden Substanzen wurde nicht geprüft:

- Thrombozytenaggregationshemmer außer Acetylsalicylsäure wie z. B. Ticlopidin oder Clopidogrel,
- GpIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wie z. B. Eptifibatid, Tirofiban oder Abciximab,
- andere Thrombin-Inhibitoren wie z. B. niedermolekulare Heparine.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Sicherheit von Refludan in Schwangerschaft oder Stillzeit wurde am Menschen bisher nicht untersucht.

In einer Standard-Studie zur embryo-foetalen Toxizität war die Überlebensrate von Nachkommen und Müttern reduziert.

Über die Anwendung von Refludan in der Stillzeit liegen derzeit keine Erfahrungen vor.

Refludan sollte daher nicht in der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die bei Patienten unter der Behandlung mit Refludan aufgetretenen Nebenwirkungen waren größtenteils Blutungen ( $>1/10$ ). Lebensbedrohliche Blutungsereignisse (einschließlich intrakranielle Blutungen) wurden in klinischen Prüfungen an Patienten mit akutem Koronarsyndrom gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $<1/100$ ) berichtet. Während der intensivierten Beobachtung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit HIT Typ II bei 1 % tödliche Blutungen und bei 0,2 % intrakranielle Blutungen berichtet.

Die unter Refludan berichteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

| Sehr häufig ( $>1/10$ ); häufig ( $>1/100$ , $<1/10$ ); gelegentlich ( $>1/1.000$ $<1/100$ ); selten ( $>1/10.000$ $<1/1.000$ ); sehr selten ( $<1/10.000$ ) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Systemorganklasse                                                                                                                                            | Sehr häufig                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Selten                                                                                                                                            |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen                                                                                                         |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                                                                                     | Anämie oder Abfall des Hämoglobinwerts ohne sichtbare Blutungsquelle<br>Hämatom<br>Blutung aus Punktionsstellen<br>Nasenbluten<br>Hämaturie<br>Gastrointestinale Blutung<br>Vaginale Blutung<br>Rektale Blutung<br>Lungenblutung<br>Postoperativer Hämothorax<br>Hämatoperikard<br>Intrakranielle Blutung | Hitzewallungen<br>Schock, einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang                                                                             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Husten<br>Stridor<br>Dyspnoe                                                                                                                      |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Allergische Hautreaktionen (einschließlich Hautausschlag)<br>Juckreiz<br>Urtikaria<br>Angioödem (einschließlich: Gesichts-, Zungen-, Laryngxödem) |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fieber<br>Schüttelfrost<br>Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen                                                           |

#### 4.9 Überdosierung

Überdosierung kann das Blutungsrisiko erhöhen.

Zur Zeit ist kein spezifisches Antidot gegen Lepirudin verfügbar. Bei lebensbedrohlichen Blutungen oder Verdacht auf übermäßig hohe Lepirudin-Plasmaspiegel sollten die folgenden Empfehlungen befolgt werden:

- Refludan-Gabe SOFORT abbrechen
- aPTT bestimmen und andere Gerinnungsparameter, soweit notwendig
- Hämoglobin bestimmen und Bluttransfusion vorbereiten
- Gültige Richtlinien zur Schocktherapie befolgen.

Darüber hinaus lassen individuelle Fallberichte und Ergebnisse von in-vitro-Untersuchungen vermuten, dass entweder die Anwendung von Hämodialyse oder Hämodialyse (unter Verwendung von "high flux"-Dialysemembranen mit einer Filtrationsgrenze von 50.000 Dalton) in dieser Situation von Nutzen sein kann.

Ergebnisse aus Studien mit Schweinen zeigen, dass die Anwendung von von-Willebrand-Faktor (vWF, 66 I.E./kg Körpergewicht) die Blutungszeit deutlich verringert.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe Antithrombotikum – direkter Thrombin-Inhibitor (ATC Code: B01AE 02)

Lepirudin ([Leu<sup>1</sup>, Thr<sup>2</sup>]-63-desulfohirudin) ist ein rekombinantes Hirudin, das aus Hefezellen gewonnen wird. Das Polypeptid besteht aus 65 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 6979,5 Dalton. Natürliches Hirudin wird vom Blutegel *Hirudo medicinalis* als eine Familie weitgehend homologer Isopolypeptide in Spuren produziert.

Lepirudin ist ein hochspezifischer direkter Inhibitor des Thrombins. Seine Aktivität wird in einem chromogenen Test ermittelt. Eine Antithrombin-Einheit (ATE) entspricht der Menge Hirudin, die eine Einheit der WHO-Zubereitung 89/588 von Thrombin neutralisiert. Die spezifische Aktivität von Lepirudin ist ca. 16.000 ATE/mg.

Seine Wirkungsweise ist unabhängig von Antithrombin III. Der Plättchenfaktor 4 hemmt Lepirudin nicht. Ein Molekül Hirudin bindet sich an ein Molekül Thrombin und blockiert so die thrombogene Wirkung des Thrombins.

Daraus ergibt sich, dass alle Thrombin-abhängigen Gerinnungstests beeinflusst werden, z.B. steigen die aPTT-Werte dosisabhängig.

Die klinische Information zur HIT Typ II in dieser SPC basiert auf den Daten von zwei prospektiven Studien mit insgesamt 198 HIT Typ II-Patienten, die mit Refludan behandelt wurden. Bei der Indikation HIT Typ II mit thromboembolischer Erkrankung (125 Patienten) betrug die Gesamt-Mortalität während der Studiendauer ca. 9 %, während Amputationen und neue thromboembolische Komplikationen bei 6 % bzw. 10 % der Patienten dokumentiert wurden.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lepirudin nach intravenöser Gabe sind durch ein Zwei-Kompartiment-Modell gut beschrieben. Die Verteilung ist im Wesentlichen beschränkt auf die extrazellulären Flüssigkeiten und ist durch eine initiale Halbwertszeit von ca. 10 Minuten charakterisiert. Die Elimination folgt einem Prozess erster Ordnung und ist durch eine terminale Halbwertszeit von ca. 1,3 Stunden bei jungen gesunden Freiwilligen charakterisiert.

Sowohl Ausscheidung als auch Metabolisierung finden in der Niere statt und ca. 45 % der verabreichten Dosis ist im Urin nachweisbar. Ca. 35 % der Dosis wird unverändert ausgeschieden.

Die systemische Clearance von Lepirudin sinkt proportional zu der bestehenden glomerulären Filtrationsrate. Bei weiblichen Patienten ist die systemische Clearance ca. 25 % niedriger als bei männlichen Patienten.

Bei älteren Patienten ist die systemische Clearance von Lepirudin ca. 25 % niedriger als bei jungen Patienten. Das Alter allein verursacht eine 7 %-ige Reduzierung der Clearance ab einem Alter von 30 bis 70 Jahren. Der Unterschied in der Clearance zwischen jungen und älteren Patienten ist hauptsächlich auf die Unterschiede in der renalen Funktion zurückzuführen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden verlängerte Eliminations-Halbwertszeiten von ca. 2 Tagen beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Allgemeine Toxizität

In Toxizitätsstudien mit Einzel- und Mehrfachgaben bei Mäusen, Ratten und Affen zeigten sich die Nebenwirkungen, die von einer übermäßigen pharmakodynamischen Wirkung des Lepirudins erwartet werden konnten. Bei Affen traten retinale Blutungen auf. Darüber hinaus wurden bei Ratten leichte bis mittelschwere Sinushistiozytosen der regionalen Lymphknoten und verringerte Haemosiderin-Ablagerungen in der Milz beobachtet. Antikörper gegen Hirudin, die bei mehreren der behandelten Affen auftraten, führten zu einer Verlängerung der terminalen Halbwertszeit und zu einem Anstieg der systemischen Lepirudin-Exposition.

#### Mutagenität

Lepirudin zeigte keine mutagenen oder clastogenen Eigenschaften in Standard-Versuchen zu solchen Wirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Mannitol
- Natriumhydroxid zur Einstellung auf pH 7.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Rekonstitution: sofort verbrauchen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### *Durchstechflasche für die Injektion:*

Farblose Glasflasche (Typ I Glas), verschlossen mit einem Brombutyl-Gummi-Infusionsstopfen, einer Plastik-Kappe und einer Aluminiumkappe.

#### *Packungsgrößen:*

- Packung mit 1 Durchstechflasche
- Packung mit 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

### Allgemeine Hinweise

- Rekonstitution und weitere Verdünnung sind unter sterilen Bedingungen durchzuführen.
- Zur Rekonstitution ist Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verwenden.
- Zur weiteren Verdünnung eignen sich Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) i oder 5 %-ige Glukoselösung.
- Zur schnellen und vollständigen Auflösung ist 1 ml des Lösungsmittels in die Vakuumflasche zu injizieren. Anschließend Flasche leicht schwenken. Nach Auflösung erhält man eine klare, farblose Lösung in weniger als 3 Minuten.
- Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.
- Die hergestellte Lösung ist sofort zu verbrauchen.
- Das Präparat sollte vor Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden.
- Nicht verbrauchte Lösung muss fachgerecht entsorgt werden.
- Zur Injektion dürfen nur Polypropylen-Spritzen verwendet werden.

### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml

Zur intravenösen Bolus-Injektion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml benötigt:

- Inhalt einer Durchstechflasche (50 mg Lepirudin) mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 5 mg/ml wird erreicht durch Überführung in eine sterile Einmalspritze (Größe mind. 10 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 10 ml.
- Die Lösung wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (siehe Abschnitt 4.2)

### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml

Zur intravenösen Dauerinfusion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml benötigt:

- Inhalt zweier Flaschen (zu je 50 mg Lepirudin) mit je 1 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 2 mg/ml wird erreicht durch Überführung der beiden Lösungen in eine sterile Einmal-Perfusor-Spritze (Größe 50 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 50 ml.
- Die Infusionsgeschwindigkeit des Perfusors richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe 4.2).
- Die Perfusor-Spritze ist spätestens alle 12 Stunden nach Beginn der Infusion zu wechseln.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

|                 |                                                                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/97/035/001 | REFLUDAN – 50 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung – 1 Durchstechflasche   |
| EU/1/97/035/002 | REFLUDAN – 50 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung – 10 Durchstechflaschen |

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 13.03.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.03.2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND INHABER DER  
HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **A. ETIKETTIERUNG**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS****UMHÜLLUNG/KARTON: 20 mg x 1 Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Refludan 20 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Lepirudin

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche enthält 20 mg Lepirudin

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

sowie Mannitol, Natriumhydroxid.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung.

Den Inhalt einer Durchstechflasche (20 mg Lepirudin) mit 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Vor der Anwendung ist eine weitere Verdünnung notwendig. Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verbrauchte Lösung fachgerecht entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/035/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS****UMHÜLLUNG/KARTON: 20 mg x 10 Durchstechflaschen****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Refludan 20 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung****Lepirudin****2. WIRKSTOFF(E)**

1 Flasche enthält 20 mg Lepirudin,

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

sowie Mannitol, Natriumhydroxid.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 x 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung.

Den Inhalt einer Flasche (20 mg Lepirudin) mit 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Vor der Anwendung ist eine weitere Verdünnung notwendig. Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verbrauchte Lösung fachgerecht entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/035/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN</b> |
|------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>DURCHSTECHFLASCHENETIKETT: 20 mg</b> |
|-----------------------------------------|

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

**Refludan 20 mg** Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung  
**Lepirudin**  
Zur intravenösen Anwendung.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG</b> |
|----------------------------------|

Packungsbeilage beachten.

|                        |
|------------------------|
| <b>3. VERFALLDATUM</b> |
|------------------------|

Verw. bis {MM/JJJJ}

|                              |
|------------------------------|
| <b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|------------------------------|

Ch.-B.: {Nummer}

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN</b> |
|-------------------------------------------------------|

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**UMHÜLLUNG/KARTON: 50 mg x 1 Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Refludan 50 mg**, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung  
**Lepirudin**

**2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)**

1 Flasche enthält 50 mg Lepirudin,

**3. HILFSSTOFFE**

sowie Mannitol, Natriumhydroxid.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Flasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

**5. ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung.

Den Inhalt einer Flasche (50 mg Lepirudin) mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Vor der Anwendung ist eine weitere Verdünnung notwendig, Packungsbeilage beachten.

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verbrauchte Lösung fachgerecht entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/035/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABRGENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS****UMHÜLLUNG/KARTON: 50 mg x 10 Durchstechflaschen****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Refludan 50 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung**  
**Lepirudin**

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche enthält 50 mg Lepirudin

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

sowie Mannitol, Natriumhydroxid.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 x 1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

**5. ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung.

Den Inhalt einer Durchstechflasche (50 mg Lepirudin) mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen. Vor der Anwendung ist eine weitere Verdünnung notwendig. Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Die rekonstituierte Lösung sofort verbrauchen.

Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 25 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verbrauchte Lösung fachgerecht entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/035/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHENETIKETT: 50 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

**Refludan 50 mg** Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung  
**Lepirudin**  
Zur intravenösen Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.: {Nummer}

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Refludan 20 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Lepirudin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Refludan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Refludan beachten?
3. Wie ist Refludan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Refludan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST REFLUDAN UND WOFÜR WIRD ES ANGWENDET?**

Refludan ist ein Antithrombotikum.

Antithrombotika sind Arzneimittel, die der Entstehung von Blutgerinnseln (Thrombosen) vorbeugen.

Refludan wird zur Hemmung der Blutgerinnung (Antikoagulation) bei Erwachsenen mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II und thromboembolischer Erkrankung verwendet, wenn injizierbare Arzneimittel erforderlich sind. Die HIT Typ II ist eine Erkrankung, die nach dem Erhalt heparinhaltiger Arzneimittel auftreten kann. Sie stellt eine bestimmte Art von Allergie auf Heparin dar und kann zu einer zu geringen Zahl von Blutplättchen und/oder Gerinnseln in Ihren Blutgefäßen (Thrombose) führen.

Dies kann zusätzlich dazu führen, dass Gerinnsel in die Organe abwandern.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON REFLUDAN BEACHTEN?**

##### **Refludan darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Lepirudin, Hirudinen oder einem der sonstigen Bestandteile von Refludan sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

##### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Refludan ist erforderlich**

Wenn Sie zu Blutungen neigen, wird Ihr Arzt das Risiko der Refludan-Gabe gegen den zu erwartenden Nutzen abwägen. Informieren Sie deshalb Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Folgendes vorliegt oder vorlag:

- Kurz zurückliegende Punktion großer Gefäße oder Organe (Gewebeprobe / Gewebeentnahme)
- Anomalie von Gefäßen oder Organen
- Kurz zurückliegender Schlaganfall, Unfall mit Verletzung von Gehirnstrukturen oder chirurgischer Eingriff am Gehirn
- Bluthochdruck

- Herzinnenhautentzündung
- Fortgeschrittene Nierenerkrankung
- Fortgeschrittene Blutungsneigung
- Kurz zurückliegender großer operativer Eingriff
- Kurz zurückliegende Blutungen (z.B. in Gehirn, Magen/Darm, Auge, Lunge)
- Sichtbare Anzeichen von Blutungen
- Kurz zurückliegendes akutes Magen- oder Darmgeschwür
- Alter über 65 Jahre.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Nierenfunktionseinschränkung oder Leberzirrhose leiden (fortgeschrittene Erkrankung der Leber), da er in diesem Fall die Dosierung reduzieren wird.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals Refludan, Hirudin oder ein Arzneimittel mit Hirudin-ähnlichem Wirkstoff (Hirudin-Analogen) erhalten haben.

### **Bei Anwendung von Refludan mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Arzneimittel zur Auflösung von Gerinnseln oder Tabletten zur Verhinderung der Entstehung von Gerinnseln (Kumarine) können das Blutungsrisiko erhöhen, wenn sie gleichzeitig gegeben werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Fragen Sie vor Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Refludan sollte nicht in der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

## **3. WIE IST REFLUDAN ANZUWENDEN?**

Ihr Arzt wird die Dosierung und die Dauer der Behandlung mit Refludan nach Ihrem Zustand, Ihrem Körpergewicht und bestimmten Laborwerten festlegen und steuern.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Refludan zu stark oder zu schwach ist.

Nach Auflösung mit einem geeigneten Lösungsmittel wird Refludan zuerst mittels Injektion und anschließend mittels Infusion in eine Vene verabreicht.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Refludan Nebenwirkungen haben.

Sehr häufig (mindestens 1 von 10 Personen))

- Blutungen

Die berichteten Blutungsereignisse schließen folgende ein:

Anämie oder Abfall des Hämoglobinwertes ohne feststellbare Blutungsquelle, Bluterguss, Blutungen aus Punktionsstellen, Nasenbluten, Blut im Urin, Blutungen der Magen- oder Darmwand, Blutungen in der Scheide, Blutungen im Enddarm, Lungenblutungen, Blutungen in die Brusthöhle und in den Herzbeutel nach chirurgischen Eingriffen, Gehirnblutungen.

Schwere Blutungen und vor allem Hirnblutungen können lebensbedrohend sein. Während der verstärkten Beobachtung nach Markteinführung wurden bei 1 % der Patienten mit HIT Typ II tödliche Blutungen berichtet und bei 0,2 % der Patienten Hirnblutungen. Schwere Blutungen können zu einer

verringerten Blutmenge im Kreislauf, Blutdruckabfall oder Schock führen, sowie zu deren Folgeerscheinungen.

Selten (weniger als 1 von 10.000 Personen sind betroffen)

- Allergische Hautreaktionen (einschließlich Hautausschlag), Juckreiz, Hitzewallung, Fieber, Schüttelfrost.
- Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Nesselsucht, Atembeschwerden (z. B. durch Verkrampfung der Bronchien), Husten, pfeifendes Atemgeräusch, bedingt durch Wassereinlagerung in Gewebe und innere Gefäßwand (einschließlich Gesichts-, Zungen- oder Kehlkopfödem). In schweren Fällen können diese Reaktionen zu Schock und Tod führen.
- Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. WIE IST REFLUDAN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

Sie dürfen Refludan nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach {Verw. bis: } angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25°C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Sie dürfen Refludan nicht verwenden, wenn die Lösung nach ihrer Herstellung trübe ist oder Partikel enthält.

Nach der Rekonstitution ist Refludan sofort zu verbrauchen.

Nicht verbrauchte Lösung muss fachgerecht entsorgt werden.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Refludan enthält

Der Wirkstoff Lepirudin ist ein aus Hefezellen hergestelltes rekombinantes DNA-Produkt.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421) und Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Werts.

### Wie Refludan aussieht und Inhalt der Packung

Refludan ist ein weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, das in einer Durchstechflasche mit 20 mg Lepirudin angeboten wird. Refludan wird in Packungen zu 1 oder 10 Durchstechflaschen angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am {Datum}**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

---

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### **Hinweise zur Handhabung:**

#### Allgemeine Hinweise

- Rekonstitution und weitere Verdünnung sind unter sterilen Bedingungen durchzuführen.
- Zur Rekonstitution ist Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verwenden.
- Zur weiteren Verdünnung eignen sich Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-ige Glukoselösung.
- Zur schnellen und vollständigen Auflösung ist 0,4 ml des Lösungsmittels in die Vakuumflasche zu injizieren. Anschließend Flasche leicht schwenken. Nach Auflösung erhält man eine klare, farblose Lösung in weniger als 3 Minuten.
- Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.
- Die hergestellte Lösung ist sofort zu verbrauchen.
- Das Präparat sollte vor Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden.
- Nicht verbrauchte Lösung muss fachgerecht entsorgt werden.
- Zur Injektion dürfen nur Polypropylen-Spritzen verwendet werden.

#### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml

Zur intravenösen Bolus-Injektion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml benötigt:

- Inhalt einer Flasche (20 mg Lepirudin) mit 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 5 mg/ml wird erreicht durch Überführung in eine sterile Einmalspritze (Größe mind. 5 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 4 ml.
- Die Lösung wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht.

#### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml

Zur intravenösen Dauerinfusion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml benötigt:

- Inhalt zweier Flaschen (zu je 20 mg Lepirudin) mit je 0,4 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 2 mg/ml wird erreicht durch Überführung der beiden Lösungen in eine sterile Einmal-Perfusor-Spritze (Größe 50 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 20 ml.
- Die Infusionsgeschwindigkeit des Perfusors richtet sich nach dem Körpergewicht.
- Die Perfusor-Spritze ist spätestens alle 12 Stunden nach Beginn der Infusion zu wechseln.

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### Refludan 50 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Lepirudin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Refludan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Refludan beachten?
3. Wie ist Refludan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Refludan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST REFLUDAN UND WOFÜR WIRD ES ANGWENDET?**

Refludan ist ein Antithrombotikum.

Antithrombotika sind Arzneimittel, die der Entstehung von Blutgerinnseln (Thrombosen) vorbeugen.

Refludan wird zur Hemmung der Blutgerinnung (Antikoagulation) bei Erwachsenen mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II und thromboembolischer Erkrankung verwendet, wenn injizierbare Arzneimittel erforderlich sind. Die HIT Typ II ist eine Erkrankung, die nach dem Erhalt heparinhaltiger Arzneimittel auftreten kann. Sie stellt eine bestimmte Art von Allergie auf Heparin dar und kann zu einer zu geringen Zahl von Blutplättchen und/oder Gerinnseln in Ihren Blutgefäßen (Thrombose) führen.

Dies kann zusätzlich dazu führen, dass solche Gerinnsel in die Organe abwandern.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON REFLUDAN BEACHTEN?**

##### **Refludan darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Lepirudin, Hirudinen oder einem der sonstigen Bestandteile von Refludan sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

##### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Refludan ist erforderlich:**

Wenn Sie zu Blutungen neigen, wird Ihr Arzt das Risiko der Refludan-Gabe gegen den zu erwartenden Nutzen abwägen. Informieren Sie deshalb Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Folgendes vorliegt oder vorlag:

- Kurz zurückliegende Punktion großer Gefäße oder Organe (Gewebeprobe / Gewebeentnahme)
- Anomalie von Gefäßen oder Organen
- Kurz zurückliegender Schlaganfall, Unfall mit Verletzungen von Gehirnstrukturen oder chirurgischer Eingriff am Gehirn
- Bluthochdruck

- Herzinnenhautentzündung
- Fortgeschrittene Nierenerkrankung
- Fortgeschrittene Blutungsneigung
- Kurz zurückliegender großer operativer Eingriff
- Kurz zurückliegende Blutungen (z.B. in Gehirn, Magen/Darm, Auge, Lunge)
- Sichtbare Anzeichen von Blutungen
- Kurz zurückliegendes akutes Magen- oder Darmgeschwür
- Alter über 65 Jahre.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Nierenfunktionseinschränkung oder Leberzirrhose leiden (fortgeschrittene Erkrankung der Leber), da er in diesem Fall die Dosierung reduzieren wird.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals Refludan, Hirudin oder ein Arzneimittel mit Hirudin-ähnlichem Wirkstoff (Hirudin-Analogen) erhalten haben.

### **Bei Anwendung von Refludan mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Arzneimittel zur Auflösung von Gerinnseln oder Tabletten zur Verhinderung der Entstehung von Gerinnseln (Kumarine) können das Blutungsrisiko erhöhen, wenn sie gleichzeitig gegeben werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Fragen Sie vor Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Refludan sollte nicht in der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

## **3. WIE IST REFLUDAN ANZUWENDEN?**

Ihr Arzt wird die Dosierung und die Dauer der Behandlung mit Refludan nach Ihrem Zustand, Ihrem Körpergewicht und bestimmten Laborwerten festlegen und steuern.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Refludan zu stark oder zu schwach ist.

Nach Auflösung mit einem geeigneten Lösungsmittel wird Refludan zuerst mittels Injektion und anschließend mittels Infusion in eine Vene verabreicht.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Refludan Nebenwirkungen haben.

Sehr häufig (mindestens 1 von 10 Personen)

- Blutungen

Die berichteten Blutungsereignisse schließen folgende ein: Anämie oder Abfall des Hämoglobinwertes ohne feststellbare Blutungsquelle, Bluterguss, Blutungen aus Punktionsstellen, Nasenbluten, Blut im Urin, Blutungen der Magen- oder Darmwand, Blutungen in der Scheide, Blutungen im Enddarm, Lungenblutungen, Blutungen in die Brusthöhle und in den Herzbeutel nach chirurgischen Eingriffen, Gehirnblutungen.

Schwere Blutungen und vor allem Hirnblutungen können lebensbedrohend sein. Während der verstärkten Beobachtung nach Markteinführung wurden bei 1 % der Patienten mit HIT Typ II tödliche Blutungen berichtet und bei 0,2 % der Patienten Hirnblutungen. Schwere Blutungen können zu einer

verringerten Blutmenge im Kreislauf, Blutdruckabfall oder Schock führen, sowie zu deren Folgeerscheinungen.

Selten (weniger als 1 von 10.000 Personen sind betroffen)

- Allergische Hautreaktionen (einschließlich Hautausschlag), Juckreiz, Hitzewallung, Fieber, Schüttelfrost.
- Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Nesselsucht, Atembeschwerden (z.B. durch Verkrampfung der Bronchien), Husten, pfeifendes Atemgeräusch, , bedingt durch Wassereinlagerung in Gewebe und innere Gefäßwand (einschließlich Gesichts-, Zungen- oder Kehlkopfödem). In schweren Fällen können diese Reaktionen zu Schock und Tod führen.
- Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. WIE IST REFLUDAN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

Sie dürfen Refludan nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach {Verw. Bis:} angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25°C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Sie dürfen Refludan nicht verwenden, wenn die Lösung nach ihrer Herstellung trübe ist oder Partikel enthält.

Nach der Rekonstitution ist Refludan sofort zu verbrauchen.

Nicht verbrauchte Lösung muss fachgerecht entsorgt werden.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN:

### Was Refludan enthält

Der Wirkstoff Lepirudin ist ein aus Hefezellen hergestelltes rekombinantes DNA-Produkt.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421) und Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Werts.

### Wie Refludan aussieht und Inhalt der Packung

Refludan ist ein weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, das in einer Durchstechflasche mit 50 mg Lepirudin angeboten wird. Refludan wird in Packungen zu 1 oder 10 Durchstechflaschen angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am {Datum}**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

---

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### **Hinweise zur Handhabung:**

#### Allgemeine Hinweise

- Rekonstitution und weitere Verdünnung sind unter sterilen Bedingungen durchzuführen.
- Zur Rekonstitution ist Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu verwenden.
- Zur weiteren Verdünnung eignen sich Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-ige Glukoselösung.
- Zur schnellen und vollständigen Auflösung ist 1 ml des Lösungsmittels in die Vakuumflasche zu injizieren. Anschließend Flasche leicht schwenken. Nach Auflösung erhält man eine klare, farblose Lösung in weniger als 3 Minuten.
- Trübe Lösungen oder Lösungen mit Niederschlag nicht verwenden.
- Die hergestellte Lösung ist sofort zu verbrauchen.
- Das Präparat sollte vor Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden.
- Nicht verbrauchte Lösung muss fachgerecht entsorgt werden.
- Zur Injektion dürfen nur Polypropylen-Spritzen verwendet werden.

#### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml

Zur intravenösen Bolus-Injektion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 5 mg/ml benötigt:

- Inhalt einer Flasche (50 mg Lepirudin) mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 5 mg/ml wird erreicht durch Überführung in eine sterile Einmalspritze (Größe mind. 10 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 10 ml.
- Die Lösung wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht.

#### Herstellung einer Refludan-Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml

Zur intravenösen Dauerinfusion wird eine Lösung mit einer Konzentration von 2 mg/ml benötigt:

- Inhalt zweier Flaschen (zu je 50 mg Lepirudin) mit je 1 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auflösen.
- Die gewünschte Konzentration von 2 mg/ml wird erreicht durch Überführung der beiden Lösungen in eine sterile Einmal-Perfusor-Spritze (Größe 50 ml) und weitere Verdünnung mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder 5 %-iger Glukoselösung auf ein Gesamtvolumen von 50 ml.
- Die Infusionsgeschwindigkeit des Perfusors richtet sich nach dem Körpergewicht.
- Die Perfusor-Spritze ist spätestens alle 12 Stunden nach Beginn der Infusion zu wechseln.