

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Refludin 20 mg polvo para solución para inyección o perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 20 mg de lepirudina.

(Lepirudina es un producto DNA recombinante derivado de células de levadura)

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para solución para inyección o perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a casi blanco.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

La anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tipo II y enfermedad tromboembólica que necesita obligatoriamente tratamiento antitrombótico parenteral.

El diagnóstico debe ser confirmado por EAPIH (ensayo de activación plaquetaria inducido por heparina) o pruebas equivalentes.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Refludin debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en alteraciones de la coagulación.

#### Posología inicial

Anticoagulación en pacientes adultos con TIH de tipo II y enfermedad tromboembólica:

- 0,4 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa con dosis en bolo
- seguido de 0,15 mg/kg. de peso corporal / hora en perfusión intravenosa continua durante 2-10 días o más tiempo si fuera clínicamente necesario.

Normalmente, la posología depende del peso corporal del paciente. Esto es válido hasta un peso corporal de 110 kg. En pacientes con un peso corporal superior a 110 kg, la posología no debe elevarse por encima de la dosis correspondiente al peso corporal de 110 kg. (ver también las tablas 2 y 3, más adelante).

#### Control y modificación de la posología de Refludin

#### Recomendaciones generales

##### *Control:*

- En general, la posología (velocidad de perfusión) debe ajustarse en función del tiempo de tromboplastina parcial activada, TTPa.

- La primera determinación del TTPa debe realizarse 4 horas después del inicio del tratamiento con Recludin.
- El TTPa debe controlarse al menos una vez al día. Pueden ser necesarias determinaciones más frecuentes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal o con un riesgo aumentado de hemorragia.
- Rango deseado (ventana terapéutica) del TTPa:
  - Utilizando “Actin FS” o “Neothromtin” en coagulómetros automáticos, el rango deseado del TTPa es la prolongación 1,5 a 3 veces mayor del valor normal de control.
  - Con otros reactivos, el límite superior de la ventana terapéutica del TTPa debe reducirse a la prolongación 2,5 veces mayor del valor normal de control.
  - Para obtener límites específicos y exactos del TTPa, podría calibrarse el equipo de laboratorio / reactivo del ensayo añadiendo al plasma humano normalizado 0,15 µg/ml de lepirudina (límite inferior) y 1,5 µg/ml de lepirudina (límite superior).

#### *Modificaciones de la dosis:*

- Todo valor del TTPa que se encuentra fuera del rango deseado deberá confirmarse inmediatamente antes de extraer conclusiones con respecto a modificaciones de la dosis, a menos que exista la necesidad clínica de reaccionar inmediatamente.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por encima del rango deseado, deberá interrumpirse la perfusión durante dos horas. Al reiniciarla, la velocidad de perfusión deberá reducirse en un 50% (no deberán administrarse bolos IV adicionales). Deberá determinarse de nuevo el TTPa 4 horas después.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por debajo del rango deseado, deberá aumentarse la velocidad de perfusión en un 20%. Se determinará de nuevo el TTPa 4 horas después.
- En general, no debe superarse una velocidad de perfusión de 0,21 mg/kg/hora sin comprobar alteraciones de la coagulación que podrían ser evitadas con una respuesta apropiada de TTPa.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes programados para un cambio a anticoagulación oral.

Si un paciente está programado para recibir derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) como anticoagulación oral después del tratamiento con Recludin, deberá hacerse del siguiente modo: Los derivados cumarínicos se deben administrar solamente cuando el número de plaquetas se haya normalizado. La dosis de mantenimiento calculada debe iniciarse sin una dosis de carga. Para evitar efectos protrombóticos cuando se inicia el tratamiento con cumarina, continuar con la anticoagulación parenteral durante 4 a 5 días (ver la información incluida en el prospecto del anticoagulante oral). El fármaco parenteral puede suspenderse cuando el cociente internacional normalizado (INR) se estabilice dentro del rango deseado.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes con insuficiencia renal

Dado que la excreción y el metabolismo de la lepirudina son casi exclusivamente renales (ver también la sección 5.2), deberá considerarse la función renal del paciente antes de la administración. En caso de insuficiencia renal, podría producirse una sobredosis relativa incluso con la posología estándar. Por consiguiente, en caso de insuficiencia renal sospechada o demostrada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min o valor de creatinina por encima de 15 mg/l [133 µmol/l]) deberá reducirse la dosis en bolo y la velocidad de perfusión.

En los ensayos clínicos, Recludin no se administró de forma terapéutica a pacientes con TIH de tipo II con insuficiencia renal significativa. Las siguientes recomendaciones de posología se basan en estudios de dosis única en un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, estas recomendaciones sólo son orientativas.

Siempre que sea posible, los ajustes de la dosis se basarán en los valores del aclaramiento de creatinina obtenidos por un método fiable (orina de 24 horas). En los demás casos, el ajuste de la dosis se basará en el valor de la creatinina.

En cualquier caso, la dosis de bolo deberá reducirse a 0,2 mg/kg de peso corporal.

La velocidad de perfusión deberá reducirse de acuerdo con la tabla 1. Es necesario el control adicional del TTPa.

**Tabla 1:** Reducción de la velocidad de perfusión en pacientes con insuficiencia renal

<b>Aclaramiento de creatinina [ml/min.]</b>	<b>Valor de creatinina [mg/l (<math>\mu\text{mol/l}</math>)]</b>	<b>Velocidad de perfusión ajustada [% de la dosis original]</b>
45-60	16 – 20 (141 – 177)	50%
30-44	21 – 30 (178 – 265)	30%
15-29	31 – 60 (266 – 530)	15%
Por debajo de 15*	Por encima de 60 (530)*	¡ evitar o SUSPENDER la perfusión!*

\* En pacientes en hemodiálisis o en caso de insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina por debajo de 15 ml/min o valor de creatinina por encima de 60 mg/l [ $530 \mu\text{mol/l}$ ]), debe evitarse o suspenderse la perfusión de Refluidin.

Sólo si los valores del TTPa han descendido por debajo del límite terapéutico inferior (véase 4.2.2 Control: rango deseado), podrá considerarse la administración de dosis en bolo i.v. de 0,1 mg/kg de peso corporal en días alternos.

### **Método de administración**

Reconstituir el liofilizado como se describe en la sección 6.6.

#### **Bolo intravenoso inicial:**

Para la inyección intravenosa en bolo se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml. La inyección intravenosa debe realizarse lentamente.

**Tabla 2.** Ejemplos del volumen de inyección estándar en función del peso corporal

<b>Peso corporal [kg]</b>	<b>Volumen de inyección [ml]</b>	
	<b>Dosis 0,4 mg / kg peso corporal</b>	<b>Dosis 0,2 mg / kg peso corporal</b>
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
$\geq 110$	8,8	4,4

#### **Perfusión intravenosa:**

Para la perfusión intravenosa continua se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml. La velocidad del perfusor automático [ml por hora] debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal.

Tabla 3: Ejemplos de la velocidad de perfusión estándar en función del peso corporal

Peso corporal [kg]	Velocidad de inyección [ml/h]	
	Dosis 0,15 mg / kg peso corporal/h	Dosis 0,1 mg / kg peso corporal/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 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a lepirudina , a hirudinas o a otros componentes de Refludin
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

Cuando hay hemorragia activa o de existir tendencia a la hemorragia, generalmente no es recomendable administrar Refludin. El médico deberá valorar cuidadosamente el riesgo de la administración de Refludin frente a su efecto beneficioso previsto, teniendo en cuenta las posibles medidas para controlar la hemorragia.

Se incluyen aquí particularmente los casos siguientes con un aumento en el riesgo de hemorragia:

- Punción reciente de grandes vasos o biopsia de órganos
- Anomalía de vasos u órganos
- Accidente cerebrovascular, ictus o cirugía intracerebral recientes
- Hipertensión grave no controlada
- Endocarditis bacteriana
- Insuficiencia renal avanzada
- Diátesis hemorrágica
- Cirugía mayor reciente
- Hemorragia reciente (p.e. intracranial, gastrointestinal, intraocular, pulmonar)
- Signos manifiestos de hemorragias.
- Úlcera péptica activa reciente
- Edad > 65 años.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Anafilaxia: Refludin puede causar reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia y shock ( ver sección 4.8) Se han notificado reacciones anafilácticas con resultado de muerte en pacientes reexpuestos a Refludin en un segundo ciclo de tratamiento o en tratamientos subsecuentes. Por lo tanto, se deben considerar opciones alternativas de tratamiento antes de tomar la decisión de reexponer a un paciente a Refludin. Como estas reacciones están mediadas inmunológicamente, los pacientes con exposición reciente a hirudina o análogos de hirudina pueden tener un riesgo aumentado. El tratamiento con Refludin se debe realizar solamente en un medio donde se disponga de atención médica inmediata y se puedan tratar las reacciones anafilácticas.
- Los pacientes deben ser informados de que han recibido Refludin.
- En caso de insuficiencia renal, puede producirse una sobredosis relativa incluso con una posología estándar. Por tanto el médico a cargo deberá sopesar el riesgo de la administración frente a los beneficios esperados. Puede ser necesario excluir pacientes con insuficiencia renal del tratamiento con lepirudina. Deberá reducirse la velocidad de perfusión en caso de insuficiencia renal sospechada o conocida (ver secciones 4.2. y 5.2).
- No hay experiencia con lepirudina en pacientes con insuficiencia hepática significativa. La cirrosis hepática puede también afectar a la excreción renal de lepirudina. Lesiones hepáticas graves (p.e.: cirrosis hepática) pueden potenciar el efecto anticoagulante de lepirudina debido a los defectos de coagulación secundarios a una generación reducida de factores de coagulación vitamina K –dependientes.

- Se ha observado la formación de anticuerpos anti-hirudina en aproximadamente el 40% de los pacientes con TIH de tipo II y se han notificado especialmente, con períodos de tratamiento superiores a cinco días. Esto podría causar un efecto anticoagulante potenciado de la lepirudina, debido a una eliminación renal retardada del complejo activo lepirudina-antihirudina. Por consiguiente, también es necesario un control estricto del TTPa durante el tratamiento prolongado. No se han encontrado signos de una neutralización de la lepirudina ni de una reacción alérgica asociada a resultados positivos de la prueba de anticuerpos.
- La experiencia de tratamiento combinado con agentes trombolíticos en pacientes con TIH tipo II es muy limitada. Dado que el riesgo de hemorragia grave es considerable, en esta situación, la dosis de Refludin debe ser reducida substancialmente. El régimen posológico óptimo de Refludin en estas circunstancias no se conoce.
- Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.
- Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de complicaciones de hemorrágicas con la anticoagulación. Con respecto a la dosis de lepirudina debe tenerse en cuenta el potencial de insuficiencia renal en los pacientes de edad avanzada. No se ha hecho un ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada. El ajuste de la dosis se basan en la función renal, el peso y el TTPa (ver sección 4.2)

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

El tratamiento concomitante con

- agentes trombolíticos (p.e. rt-PA o estreptoquinasa) podría:
- aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas,
- potenciar considerablemente el efecto de Refludin sobre la prolongación del TTPa.

El tratamiento concomitante con derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) y fármacos que afecten a la función plaquetaria también podría aumentar el riesgo de hemorragia.

No se han evaluado el uso concomitante con:

- agentes antiplaquetarios distintos del ácido acetil salicílico, tales como ticlopidina o clopidogrel
- antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa tales como eptifibatide, tirofiban o abciximab,
- otros inhibidores de trombina tales como heparinas de bajo peso molecular

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad del uso de Refludin en el embarazo o la lactancia en seres humanos. En un estudio de toxicidad embrio-fetal se observó una reducción de la supervivencia materna y de las crías.

Actualmente no se dispone de información sobre el uso de Refludin durante la lactancia.

Por consiguiente, Refludin no debe administrarse a mujeres embarazadas ni madres en período de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La mayoría de las reacciones adversas experimentadas por los pacientes tratados con Refludin estuvieron generalmente relacionadas con hemorragias (>1/10). Se notificaron casos de hemorragia con riesgo vital (incluida hemorragia intracraneal) poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) en pacientes con síndrome coronario agudo incluidos en estudios clínicos. En un estudio de

farmacovigilancia post-comercialización en TIH tipo II se notificó hemorragia con resultado de muerte en un 1 % y hemorragia intracraneal en un 0,2 % de los pacientes.

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas notificadas sobre Recludin:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000 <1/100); raras (>1/10000 <1/1000); muy raras (<1/10000)		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	Muy frecuentes	Raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacciones anafilácticas/anafilactoides
<b>Trastornos vasculares</b>	Anemia o caída en los valores de hemoglobina sin una fuente clara de hemorragia <b>Hematoma</b> <b>Hemorragia en los puntos de inyección</b> <b>Epistaxis</b> <b>Hematuria</b> <b>Hemorragia gastrointestinal,</b> <b>Hemorragia vaginal,</b> <b>Hemorragia rectal,</b> Hemorragia pulmonar Hemotórax postoperatorio Hemopericardio Hemorragia intracraneal.	Sofocos Shock incluyendo shock con resultado de muerte
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Tos Estridor Disnea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Reacciones cutáneas alérgicas (incluido rash) Prurito Urticaria Angioedema (incluidos: edema facial, edema de lengua, edema de laringe)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fiebre Escalofríos Reacciones en el lugar de la inyección, incluido dolor.

#### 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Actualmente no se dispone de ningún antídoto específico frente a la lepirudina. Si se produce una hemorragia con riesgo vital y se sospechan unos niveles plasmáticos de lepirudina demasiado altos, deberán seguirse las siguientes recomendaciones:

- SUSPENDER inmediatamente la administración de Recludin
- Determinar el TTPa y otros parámetros de la coagulación según corresponda
- Determinar la hemoglobina y preparar la transfusión de sangre
- Seguir las recomendaciones actuales para el tratamiento del shock.

Además, informes de casos individuales y datos in vitro, sugieren que puede ser útil en esta situación, la hemofiltración o hemodiálisis (con membranas de diálisis de alto flujo con un punto de corte de 50.000 Dalton).

Los resultados de estudios en cerdos mostraron que la administración del factor von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de peso corporal) redujo significativamente el tiempo de sangrado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Grupo farmacoterapéutico

Agente antitrombótico – inhibidor de trombina directo. Código ATC:BO1 AE02 .

La lepirudina ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudina) es una hirudina recombinante derivada de células de levadura. Este polipéptido compuesto por 65 aminoácidos posee un peso molecular de 6979,5 Dalton. La hirudina natural es producida en cantidades insignificantes como una familia de isopolipéptidos altamente homólogos por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*.

La lepirudina es un inhibidor directo altamente específico de la trombina. Su actividad se determina mediante análisis cromogénico. Una unidad antitrombina (UAT) es la cantidad de hirudina que neutraliza una unidad de preparación 89/588 de la OMS de trombina. La actividad específica de la lepirudina es de aproximadamente 16.000 UAT/mg.

Su mecanismo de acción es independiente de la antitrombina III. El factor plaquetario 4 no inhibe la lepirudina. Una molécula de hirudina se une a una molécula de trombina, bloqueando así la actividad trombogénica de la trombina.

Como resultado, se afectan todos los análisis de la coagulación dependientes de la trombina, p.ej., los valores del TTPa aumentan de forma proporcional a la dosis.

La información clínica sobre la TIH de tipo II en este SPC se basa en los datos de dos ensayos clínicos prospectivos que incluyen un total de 198 pacientes con TIH de tipo II tratados con Refludin. En la indicación TIH de tipo II con enfermedad tromboembólica (125 pacientes) la mortalidad global durante el período del estudio fue aproximadamente del 9% mientras que amputaciones y nuevas contraindicaciones tromboembólicas fueron documentadas en un 6% y 10% de los casos respectivamente.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la lepirudina tras su administración intravenosa se describen bien por un modelo bicompartimental. La distribución se limita básicamente a los líquidos extracelulares y se caracteriza por una semivida inicial de aproximadamente 10 minutos. La eliminación sigue un proceso de primer orden y se caracteriza por una semivida terminal de unas 1,3 horas en voluntarios jóvenes sanos.

Tanto la excreción como el metabolismo tienen lugar en el riñón, y cerca del 45% de la dosis administrada puede detectarse en la orina. Cerca del 35% de la dosis se excreta como compuesto no metabolizado.

El aclaramiento sistémico de la lepirudina disminuye en proporción a la tasa de filtración glomerular. En las mujeres, el aclaramiento sistémico es aproximadamente un 25% más bajo que en los hombres.

En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento sistémico de la lepirudina es aproximadamente un 25% más bajo que en pacientes jóvenes. La edad por si sola causa una reducción del 7% en el aclaramiento en edades de 30 a 70 años. La mayor parte de la diferencia de aclaramiento entre pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada es debido a las diferencias de la función renal. En los

pacientes con insuficiencia renal terminal se han observado semividas de eliminación prolongadas de unos 2 días.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad general

Los estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas realizados en ratones, ratas y monos evidenciaron las reacciones adversas que son de esperar de un impacto farmacodinámico exagerado de lepirudina. Se observaron hemorragias retinianas en monos. Además se observó en ratas histiocitosis sinusoidal ligera o moderada de los nódulos linfáticos regionales y disminución de los depósitos esplénicos de hemosiderina. Los anticuerpos antihirudina que se observaron en algunos de los monos tratados, dieron como resultado una prolongación de la vida media terminal y un aumento de la exposición sistémica a lepirudina.

#### Mutagenicidad

La lepirudina no evidenció potencial mutágeno ni clastogénico en los ensayos estándar de determinación de tales efectos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

- Manitol
- Hidróxido sódico para el ajuste a pH 7

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6

### **6.3 Período de validez**

- 3 años. Debe usarse inmediatamente después de su reconstitución.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### *Vial de inyección:*

Vial de vidrio incoloro (vidrio de tipo I) sellado con un tapón para perfusión de goma bromobutílica, una cápsula desgarrable de plástico y una cápsula de aluminio.

#### *Presentaciones:*

- Envase con 1 vial.
- Envase con 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Recomendaciones generales

- La reconstitución y posterior dilución deben realizarse en condiciones estériles.

- Para la reconstitución debe utilizarse agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0.9%).
- Para la posterior dilución, puede utilizarse soluciones de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- Para una reconstitución rápida y completa, inyecte 0,4 ml del disolvente en el vial al vacío y agítelo suavemente. Tras la reconstitución se obtiene una solución transparente incolora en menos de 3 minutos.
- No utilice soluciones turbias o que contengan partículas.
- La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.
- La preparación debe calentarse a temperatura ambiente antes de su administración.
- Cualquier porción de solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.
- Para inyección sólo pueden usarse jeringas de polipropileno.

#### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 5 mg/ml

Para inyección intravenosa en bolo, se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml:

- Reconstituya un vial (20 mg de lepirudina) con 0,4 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)
- La concentración final de 5 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de la solución a una jeringa estéril desechable de polipropileno (de al menos 5 ml de capacidad) y su posterior dilución hasta un volumen total de 4 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml o glucosa al 5%.
- La solución final debe administrarse de forma proporcional al peso corporal (ver sección 4.2)

#### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 2 mg/ml

Para una perfusión intravenosa continua, se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml:

- Reconstituya dos viales (cada uno de ellos de 20 mg de lepirudina) con 0,4 ml cada uno de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- La concentración final de 2 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de ambas soluciones a una jeringa perfusora estéril desechable de polipropileno (de 50 ml de capacidad) y la posterior dilución hasta un volumen total de 20 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La velocidad de perfusión del perfusor automático debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal (ver sección 4.2).
- La jeringa perfusora debe cambiarse al menos cada 12 horas después del inicio de la perfusión.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/003 REFLUDIN – 20 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 1 vial  
EU/1/97/035/004 REFLUDIN – 20 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 10 viales

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13-03-1997

Fecha de la última renovación: 05-03-2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Refludin 50 mg polvo para solución para inyección o perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de lepirudina.

(Lepirudina es un producto DNA recombinante derivado de células de levadura)

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inyección o perfusión

Polvo liofilizado de blanco a casi blanco

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

La anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tipo II y enfermedad tromboembólica que necesita obligatoriamente tratamiento antitrombótico parenteral.

El diagnóstico debe ser confirmado por EAPIH (ensayo de activación plaquetaria inducido por heparina) o pruebas equivalentes.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Refludin debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en alteraciones de la coagulación.

#### Posología inicial

Anticoagulación en pacientes adultos con TIH de tipo II y enfermedad tromboembólica:

- 0,4 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa con dosis en bolo
- seguido de 0,15 mg/kg. de peso corporal / hora en perfusión intravenosa continua durante 2-10 días o más tiempo si fuera clínicamente necesario.

Normalmente, la posología depende del peso corporal del paciente. Esto es válido hasta un peso corporal de 110 kg. En pacientes con un peso corporal superior a 110 kg, la posología no debe elevarse por encima de la dosis correspondiente al peso corporal de 110 kg. (ver también las tablas 2 y 3, más adelante).

#### Control y modificación de la posología de Refludin

#### Recomendaciones generales

##### *Control:*

- En general, la posología (velocidad de perfusión) debe ajustarse en función del tiempo de tromboplastina parcial activada, TTPa.
- La primera determinación del TTPa debe realizarse 4 horas después del inicio del tratamiento con Refludin.

- El TTPa debe controlarse al menos una vez al día. Pueden ser necesarias determinaciones más frecuentes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal o con un riesgo aumentado de hemorragia.
- Rango deseado (ventana terapéutica) del TTPa:
  - Utilizando “Actin FS” o “Neothromtin” en coagulómetros automáticos, el rango deseado del TTPa es la prolongación 1,5 a 3 veces mayor del valor normal de control.
  - Con otros reactivos, el límite superior de la ventana terapéutica del TTPa debe reducirse a la prolongación 2,5 veces mayor del valor normal de control.
  - Para obtener límites específicos y exactos del TTPa, podría calibrarse el equipo de laboratorio / reactivo del ensayo añadiendo al plasma humano normalizado 0,15 µg/ml de lepirudina (límite inferior) y 1,5 µg/ml de lepirudina (límite superior) .

#### *Modificaciones de la dosis:*

- Todo valor del TTPa que se encuentra fuera del rango deseado deberá confirmarse inmediatamente antes de extraer conclusiones con respecto a modificaciones de la dosis, a menos que exista la necesidad clínica de reaccionar inmediatamente.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por encima del rango deseado, deberá interrumpirse la perfusión durante dos horas. Al reiniciarla, la velocidad de perfusión deberá reducirse en un 50% (no deberán administrarse bolos IV adicionales). Deberá determinarse de nuevo el TTPa 4 horas después.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por debajo del rango deseado, deberá aumentarse la velocidad de perfusión en un 20%. Se determinará de nuevo el TTPa 4 horas después.
- En general, no debe superarse una velocidad de perfusión de 0,21 mg/kg/hora sin comprobar alteraciones de la coagulación que podrían ser evitadas con una respuesta apropiada de TTPa.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes programados para un cambio a anticoagulación oral.

Si un paciente está programado para recibir derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) como anticoagulación oral después del tratamiento con Refludin, deberá hacerse del siguiente modo: Los derivados cumarínicos se deben administrar solamente, cuando el número de plaquetas se haya normalizado. La dosis de mantenimiento calculada, debe iniciarse sin una dosis de carga. Para evitar efectos protrombóticos cuando se inicia el tratamiento con cumarina, continuar con la anticoagulación durante 4 a 5 días ( ver la información incluida en el prospecto del anticoagulante oral). El fármaco parenteral puede suspenderse cuando el cociente normalizado internacional (INR) se estabilice dentro del rango deseado.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes con insuficiencia renal

Dado que la excreción y el metabolismo de la lepirudina son casi exclusivamente renales (ver también sección 5.2), deberá considerarse la función renal del paciente antes de la administración. En caso de insuficiencia renal, podría producirse una sobredosis relativa incluso con la posología estándar. Por consiguiente, en caso de insuficiencia renal sospechada o demostrada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min o valor de creatinina por encima de 15 mg/l [133 µmol/l]) deberá reducirse la dosis en bolo y la velocidad de perfusión.

En ensayos clínicos , Refludin no se administró de forma terapéutica a pacientes con TIH de tipo II con insuficiencia renal significativa. Las siguientes recomendaciones de posología se basan en estudios de dosis única en un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, estas recomendaciones sólo son orientativas.

Siempre que sea posible, los ajustes de la dosis se basarán en los valores del aclaramiento de creatinina obtenidos por un método fiable (orina de 24 horas). En los demás casos, el ajuste de la dosis se basará en el valor de la creatinina.

En cualquier caso, la dosis de bolo deberá reducirse a 0,2 mg/kg de peso corporal.

La velocidad de perfusión deberá reducirse de acuerdo con la tabla 1. Es necesario el control adicional del TTPa.

**Tabla 1:** Reducción de la velocidad de perfusión en pacientes con insuficiencia renal

<b>Aclaramiento de creatinina [ml/min.]</b>	<b>Valor de creatinina [mg/l (<math>\mu\text{mol/l}</math>)]</b>	<b>Velocidad de perfusión ajustada [% de la dosis original]</b>
45-60	16 – 20 (141 – 177)	50%
30-44	21 – 30 (178 – 265)	30%
15-29	31 – 60 (266 – 530)	15%
Por debajo de 15*	Por encima de 60 (530)*	¡ Evitar o SUSPENDER la perfusión!*

\* En pacientes en hemodiálisis o en caso de insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina por debajo de 15 ml/min o valor de creatinina por encima de 60 mg/l [530  $\mu\text{mol/l}$ ]), debe evitarse o suspenderse la perfusión de Refluidin. Sólo si los valores del TTPa han descendido por debajo del límite terapéutico inferior (véase 4.2.2 Control: rango deseado), podrá considerarse la administración de dosis en bolo (V. de 0,1 mg/kg de peso corporal en días alternos).

### **Método de administración**

Reconstituir el liofilizado como se describe en la sección 6.6.

Bolo intravenoso inicial:

Para la inyección intravenosa, en bolo se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml. La inyección intravenosa debe realizarse lentamente.

**Tabla 2.** Ejemplos del volumen de inyección estándar en función del peso corporal

<b>Peso corporal [kg]</b>	<b>Volumen de inyección [ml]</b>	
	<b>Dosis 0,4 mg / kg peso corporal</b>	<b>Dosis 0,2 mg / kg peso corporal</b>
50	4,0	2,0
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8,0	4,0
$\geq 110$	8,8	4,4

**Perfusión intravenosa:**

Para la perfusión intravenosa continua se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml. La velocidad del perfusor automático [ml por hora] debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal.

Tabla 3: Ejemplos de la velocidad de perfusión estándar en función del peso corporal

Peso corporal [kg]	Velocidad de inyección [ml/h]	
	Dosis 0,15 mg / kg peso corporal/h	Dosis 0,1 mg / kg peso corporal/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 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a lepirudina , a hirudinas o a otros componentes de Refludin
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

Cuando hay hemorragia activa o de existir tendencia a la hemorragia, generalmente no es recomendable administrar Refludin. El médico deberá valorar cuidadosamente el riesgo de la administración de Refludin frente a su efecto beneficioso previsto, teniendo en cuenta las posibles medidas para controlar la hemorragia.

Se incluyen aquí particularmente los casos siguientes con un aumento en el riesgo de hemorragia:

- Punción reciente de grandes vasos o biopsia de órganos
- Anomalía de vasos u órganos
- Accidente cerebrovascular, ictus o cirugía intracerebral recientes
- Hipertensión grave no controlada
- Endocarditis bacteriana
- Insuficiencia renal avanzada
- Diátesis hemorrágica
- Cirugía mayor reciente
- Hemorragia reciente (p.e. intracraneal, gastrointestinal, intraocular, pulmonar)
- Signos manifiestos de hemorragias.
- Úlcera péptica activa reciente
- Edad > 65 años.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Anafilaxia: Refludin puede causar reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia y shock (ver sección 4.8 ). Se han notificado reacciones anafilácticas con resultado de muerte en pacientes reexpuestos a Refludin en un segundo ciclo de tratamiento o en tratamientos subsiguientes. Por lo tanto, se deben considerar opciones alternativas de tratamiento antes de tomar la decisión de reexponer a un paciente a Refludin. Como estas reacciones están mediadas inmunológicamente, los pacientes con exposición reciente a hirudina o análogos de hirudina, pueden tener un riesgo aumentado. El tratamiento con Refludin se debe realizar solamente en un medio donde se disponga de atención médica inmediata y se puedan tratar las reacciones anafilácticas.
- Los pacientes deben ser informados de que han recibido Refludin.
- En caso de insuficiencia renal, puede producirse una sobredosis relativa incluso con una posología estándar. Por tanto el médico a cargo deberá sopesar el riesgo de la administración frente a los beneficios esperados. Puede ser necesario excluir pacientes con insuficiencia renal del tratamiento con lepirudina. Deberá reducirse la velocidad de perfusión en caso de insuficiencia renal sospechada o conocida (ver secciones 4.2. y 5.2).
- No hay experiencia con lepirudina en pacientes con insuficiencia hepática significativa. La cirrosis hepática puede también afectar a la excreción renal de lepirudina.

Lesiones hepáticas graves (ej.: cirrosis hepática) pueden potenciar el efecto anticoagulante de lepirudina debido a los defectos de coagulación secundarios a una generación reducida de factores de coagulación vitamina K –dependientes.

- Se ha observado la formación de anticuerpos anti-hirudina en aproximadamente el 40% de los pacientes con TIH de tipo II y se han notificado especialmente, con períodos de tratamiento superiores a cinco días. Esto podría causar un efecto anticoagulante potenciado de la lepirudina, debido a una eliminación renal retardada del complejo activo lepirudina-antihirudina. Por consiguiente, también es necesario un control estricto del TTPa durante el tratamiento prolongado. No se han encontrado signos de una neutralización de la lepirudina ni de una reacción alérgica asociada a resultados positivos de la prueba de anticuerpos.
- La experiencia de tratamiento combinado con agentes trombolíticos en pacientes con TIH tipo II es muy limitada. Dado que el riesgo de hemorragia grave es considerable, en esta situación, la dosis de Refludin debe ser reducida substancialmente. El régimen posológico óptimo de Refludin en estas circunstancias no se conoce.
- Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.
- Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de complicaciones de hemorrágicas con anticoagulación. Con respecto a la dosis de lepirudina debe tenerse en cuenta el potencial de insuficiencia renal en los pacientes de edad avanzada. No se ha hecho un ajuste específico de la dosis en pacientes de edad avanzada. El ajuste de la dosis se basan en la función renal, el peso y el TTPa (ver sección 4.2)

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

El tratamiento concomitante con agentes trombolíticos (p.e. rt-PA o estreptoquinasa) podría:

- aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- potenciar considerablemente el efecto de Refludin sobre la prolongación del TTPa.

El tratamiento concomitante con derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) y fármacos que afecten a la función plaquetaria también podría aumentar el riesgo de hemorragia.

No se han evaluado el uso concomitante con :

- agentes antiplaquetarios distintos del ácido acetil salicílico, tales como ticlopidina o clopidogrel
- antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa tales como eptifibatide, tirofiban o abciximab,
- otros inhibidores de trombina tales como heparinas de bajo peso molecular

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad del uso de Refludin en el embarazo o la lactancia en seres humanos. En un estudio de toxicidad embrio-fetal se observó una reducción de la supervivencia materna y de las crías.

Actualmente no se dispone de información sobre el uso de Refludin durante la lactancia.

Por consiguiente, Refludin no debe administrarse a mujeres embarazadas ni madres en período de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La mayoría de las reacciones adversas experimentadas por los pacientes tratados con Refludin estuvieron generalmente relacionadas con hemorragias (>1/10). Se notificaron casos de hemorragia con riesgo vital (incluida hemorragia intracraneal) poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) en pacientes

con síndrome coronario agudo incluidos en estudios clínicos. En un estudio de farmacovigilancia post-comercialización en TIH tipo II se notificó hemorragia con resultado de muerte en un 1 % y hemorragia intracraneal en un 0,2 % de los pacientes.

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas notificadas sobre Recludin:

Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000 <1/100); raras (>1/10000 <1/1000); muy raras (<1/10000)		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	Muy frecuentes	Raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Reacciones anafilácticas/anafilactoides
<b>Trastornos vasculares</b>	Anemia o caída en los valores de hemoglobina sin una fuente clara de hemorragia <b>Hematoma</b> <b>Hemorragia en los puntos de inyección</b> <b>Epistaxis</b> <b>Hematuria</b> <b>Hemorragia gastrointestinal,</b> <b>Hemorragia vaginal,</b> <b>Hemorragia rectal,</b> Hemorragia pulmonar Hemotórax postoperatorio Hemopericardio Hemorragia intracraneal.	Sofocos Shock incluyendo shock con resultado de muerte
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Tos Estridor Disnea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Reacciones cutáneas alérgicas (incluido rash) Prurito Urticaria Angioedema (incluidos: edema facial, edema de lengua, edema de laringe)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fiebre Escalofríos Reacciones en el lugar de la inyección, incluido dolor.

#### 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Actualmente no se dispone de ningún antídoto específico frente a la lepirudina. Si se produce una hemorragia de riesgo vital y se sospechan unos niveles plasmáticos de lepirudina demasiado altos, deberán seguirse las siguientes recomendaciones:

- SUSPENDER inmediatamente la administración de Recludin
- Determinar el TTPa y otros parámetros de la coagulación según corresponda
- Determinar la hemoglobina y preparar la transfusión de sangre.
- Seguir las recomendaciones actuales para el tratamiento del shock.

Además, informes de casos individuales y datos in vitro, sugieren que puede ser útil en esta situación, la hemofiltración o hemodiálisis (con membranas de diálisis de alto flujo con un punto de corte de 50.000 Dalton). Los resultados de estudios en cerdos mostraron que la administración del factor von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de peso corporal) redujo significativamente el tiempo de sangrado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Grupo farmacoterapéutico

Agente antitrombótico – inhibidor de trombina directo código ATC: BO1 AE02.

La lepirudina ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudina) es una hirudina recombinante derivada de células de levadura. Este polipéptido compuesto por 65 aminoácidos posee un peso molecular de 6979,5 Dalton. La hirudina natural es producida en cantidades insignificantes como una familia de isopolipéptidos altamente homólogos por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*.

La lepirudina es un inhibidor directo altamente específico de la trombina. Su actividad se determina mediante análisis cromogénico. Una unidad antitrombina (UAT) es la cantidad de hirudina que neutraliza una unidad de preparación 89/588 de la OMS de trombina. La actividad específica de la lepirudina es de aproximadamente 16.000 UAT/mg.

Su mecanismo de acción es independiente de la antitrombina III. El factor plaquetario 4 no inhibe la lepirudina. Una molécula de hirudina se une a una molécula de trombina, bloqueando así la actividad trombogénica de la trombina.

Como resultado, se afectan todos los análisis de la coagulación dependientes de la trombina, p.ej., los valores del TTPa aumentan de forma proporcional a la dosis.

La información clínica sobre la TIH de tipo II en este SPC se basa en los datos de dos ensayos clínicos que incluyen un total de 198 pacientes con TIH de tipo II tratados con Refludin. En la indicación TIH de tipo II con enfermedad tromboembólica (125 pacientes) la mortalidad global durante el período del estudio fue aproximadamente del 9% mientras que amputaciones y nuevas contraindicaciones tromboembólicas fueron documentadas en un 6% y 10% de los casos respectivamente.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la lepirudina tras su administración intravenosa se describen bien por un modelo bicompartimental. La distribución se limita básicamente a los líquidos extracelulares y se caracteriza por una semivida inicial de aproximadamente 10 minutos. La eliminación sigue un proceso de primer orden y se caracteriza por una semivida terminal de unas 1,3 horas en voluntarios jóvenes sanos.

Tanto la excreción como el metabolismo tienen lugar en el riñón, y cerca del 45% de la dosis administrada puede detectarse en la orina. Cerca del 35% de la dosis se excreta como compuesto no metabolizado.

El aclaramiento sistémico de la lepirudina disminuye en proporción a la tasa de filtración glomerular. En las mujeres, el aclaramiento sistémico es aproximadamente un 25% más bajo que en los hombres.

En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento sistémico de la lepirudina es aproximadamente un 25% más bajo que en pacientes jóvenes. La edad por sí sola causa una reducción del 7% en el aclaramiento en edades de 30 a 70 años. La mayor parte de la diferencia de aclaramiento entre pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada es debido a las diferencias de la función renal. En los pacientes con insuficiencia renal terminal se han observado semivida de eliminación prolongadas de unos 2 días.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad general

Los estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas realizados en ratones, ratas y monos evidenciaron las reacciones adversas que son de esperar de un impacto farmacodinámico exagerado de lepirudina. Se observaron hemorragias retinianas en monos. Además se observó en ratas histiocitosis sinusoidal ligera o moderada de los nódulos linfáticos regionales y disminución de los depósitos esplénicos de hemosiderina. Los anticuerpos antihirudina que se observaron en algunos de los monos tratados, dieron como resultado una prolongación de la vida media terminal y un aumento de la exposición sistémica a lepirudina.

#### Mutagenicidad

La lepirudina no evidenció potencial mutágeno ni clastogénico en los ensayos estándar de determinación de tales efectos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

- Manitol
- Hidróxido sódico para el ajuste a pH 7

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6

### **6.3 Período de validez**

- 3 años. Debe usarse inmediatamente tras su reconstitución.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### *Vial de inyección:*

Vial de vidrio incoloro (vidrio de tipo I) sellado con un tapón para perfusión de goma bromobutílica, una cápsula desgarrable de plástico y una cápsula de aluminio.

#### *Presentaciones:*

- Envase con 1 vial
- Envase con 10 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Recomendaciones generales

- La reconstitución y posterior dilución deben realizarse en condiciones estériles.
- Para la reconstitución debe utilizarse agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0.9%).

- Para la posterior dilución, puede utilizarse soluciones de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- Para una reconstitución rápida y completa, inyecte 1 ml del disolvente en el vial al vacío y agítelo suavemente. Tras la reconstitución se obtiene una solución transparente incolora en menos de 3 minutos.
- No utilice soluciones turbias o que contengan partículas.
- La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.
- La preparación debe calentarse a temperatura ambiente antes de su administración.
- Cualquier porción de solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.
- Para inyección sólo pueden usarse jeringas de polipropileno.

#### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 5 mg/ml

Para inyección intravenosa en bolo, se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml:

- Reconstituya un vial (50 mg de lepirudina) con 1 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)
- La concentración final de 5 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de la solución a una jeringa estéril desechable de polipropileno (de al menos 10 ml de capacidad) y su posterior dilución hasta un volumen total de 10 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml o glucosa al 5%.
- La solución final debe administrarse de forma proporcional al peso corporal (ver sección 4.2)

#### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 2 mg/ml

Para una perfusión intravenosa continua, se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml:

- Reconstituya dos viales (cada uno de ellos de 50 mg de lepirudina) con 1 ml cada uno de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- La concentración final de 2 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de ambas soluciones a una jeringa perfusora estéril desechable de polipropileno (de 50 ml de capacidad) y la posterior dilución hasta un volumen total de 50 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La velocidad de perfusión del perfusor automático debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal (ver sección 4.2).
- La jeringa perfusora debe cambiarse al menos cada 12 horas después del inicio de la perfusión.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8 NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/001 REFLUDIN – 50 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 1 vial

EU/1/97/035/002 REFLUDIN – 50 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 10 viales

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13-03-1997

Fecha de la última renovación: 05-03-2007

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVOBIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Véase Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR 20 mg x 1 VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**Refludin 20mg**  
Polvo para solución para inyección o perfusión  
**lepirudina**

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 20 mg de lepirudina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: manitol, hidróxido sódico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial de polvo para solución para inyección o perfusión

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Reconstituir el contenido de un vial (20 mg de lepirudina) con 0,4 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Precisa ulterior dilución antes de ser utilizado. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Administrar la solución reconstituida inmediatamente.  
No utilizar soluciones turbias o que contengan partículas.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar  
Conservar el vial en el embalaje exterior

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO ( CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar de forma apropiada la solución no utilizada.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: { número }

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR : 20 mg x 10 viales**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**Refludin 20 mg**  
Polvo para solución para inyección o perfusión  
**lepirudina**

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 20 mg de lepirudina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: manitol, hidróxido sódico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 x 1 vial de polvo para solución para inyección o perfusión

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Reconstituir el contenido de un vial (20 mg de lepirudina) con 0,4 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) . Precisa ulterior dilución antes de ser utilizado. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Administrar la solución reconstituida inmediatamente.  
No utilizar soluciones turbias o que contengan partículas.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C No congelar  
Conservar el vial en el embalaje exterior

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar de forma apropiada la solución no utilizada.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: { número }

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL :20 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Refludin 20 mg** polvo para solución para inyección o perfusión  
**Lepirudina**  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote {número}

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR 50 mg x 1 VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**Refludin 50mg**  
Polvo para solución para inyección o perfusión  
**lepirudina**

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 50 mg de lepirudina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: manitol, hidróxido sódico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial de polvo para solución para inyección o perfusión

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Reconstituir el contenido de un vial (50 mg de lepirudina) con 1 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0.9%). Precisa ulterior dilución antes de ser utilizado. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Administrar la solución reconstituida inmediatamente.  
No utilizar soluciones turbias o que contengan partículas.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar  
Conservar el vial en el embalaje exterior

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar de forma apropiada la solución no utilizada.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: { número }

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR : 50 mg x 10 viales**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

**Refludin 50 mg**  
Polvo para solución para inyección o perfusión  
**lepirudina**

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 vial contiene 50 mg de lepirudina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: manitol, hidróxido sódico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 vial de polvo para solución para inyección o perfusión

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa  
Reconstituir el contenido de un vial (50 mg de lepirudina) con 1 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0.9%) . Precisa ulterior dilución antes de ser utilizado. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Administrar la solución reconstituida inmediatamente.  
No utilizar soluciones turbias o que contengan partículas.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar  
Conservar en vial el embalaje exterior

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar de forma apropiada la solución no utilizada.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: { número }

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL : 50 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Refludin 50 mg** polvo para solución para inyección o perfusión  
**Lepirudina**  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote {número}

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Refludin 20 mg polvo para solución para inyección o perfusión Lepirudina

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Refludin y para qué se utiliza
2. Antes de usar Refludin
3. Cómo usar Refludin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Refludin
6. Información adicional

#### 1. QUÉ ES REFLUDIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Refludin es un medicamento antitrombótico.

Los antitrombóticos son medicamentos que se utilizan para prevenir la formación de coágulos de sangre (trombosis).

Refludin se utiliza para anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tipo II y enfermedad tromboembólica que requiere medicamentos antitrombóticos inyectados. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II es una enfermedad que puede producirse al recibir medicamentos que contengan heparina. Constituye una especie de alergia a la heparina. Puede dar lugar a una reducción excesiva del número de plaquetas y/o a la formación de coágulos en los vasos sanguíneos (trombosis).

Puede llevar además a que se depositen estos coágulos en órganos.

#### 2. ANTES DE USAR REFLUDIN

##### No use Refludin

- si es alérgico (hipersensible) a lepirudina, a hirudinas o a cualquiera de los demás componentes de Refludin.
- si usted está embarazada o en período de lactancia.

##### Tenga especial cuidado con Refludin:

Si presenta usted tendencia a hemorragias, su médico valorará el riesgo de la administración de Refludin frente al efecto beneficioso previsto.

Por tanto, por favor indíquele a su médico si tiene o ha tenido:

- Punción reciente de grandes vasos o de órganos
- Anomalía de vasos u órganos
- Ictus, accidente o cirugía cerebral recientes
- Presión arterial alta
- Inflamación de la membrana interna del corazón

- Enfermedad renal avanzada
- Tendencia aumentada a hemorragias
- Cirugía mayor reciente
- Hemorragia reciente (p.ej. en cerebro, estómago / intestino, ojo, pulmón)
- Síntomas manifiestos de hemorragia
- Úlcera péptica activa reciente
- Edad > 65 años

Informe a su médico si padece una disminución de la función renal o cirrosis hepática (enfermedad avanzada del hígado) para que le reduzca la dosis.

Usted debe también informar a su médico si ha sido tratado alguna vez con Refludin, hirudina o análogos de hirudina.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Cuando se administran medicamentos destructores de coágulos (trombolíticos) o comprimidos para prevenir la formación de los mismos (cumarínicos) pueden aumentar el riesgo de hemorragia cuando se dan al mismo tiempo.

### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Refludin no debe administrarse a mujeres embarazadas ni a madres en periodo de lactancia.

## **3. CÓMO USAR REFLUDIN**

Su médico determinará y controlará la dosis y duración de su tratamiento con Refludin de acuerdo con el estado clínico en que usted se encuentre, su peso corporal y determinados valores de laboratorio.

Si tiene la impresión de que el efecto de Refludin es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Refludin, una vez reconstituido con un solvente apropiado se administrará en vena mediante inyección y luego por perfusión.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Refludin puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 personas)

- Hemorragia

Los casos de hemorragia notificados incluyen:

Anemia o caída en los valores de hemoglobina sin una fuente clara de hemorragia, moratón, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia nasal, sangre en orina, hemorragia gastrointestinal, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hemorragia pulmonar, hemorragia en el espacio torácico y alrededor del corazón tras una cirugía, hemorragia en el cerebro.

Las hemorragias graves y en particular la hemorragia intracraneal puede ser mortal. En un estudio de farmacovigilancia post-comercialización en TIIH tipo II se notificó hemorragia con resultado de muerte en un 1 % y hemorragia intracraneal en un 0,2 % de los pacientes. Las hemorragias graves pueden

provocar una reducción en el volumen de la sangre de la circulación, presión sanguínea baja, shock, y sus consecuencias clínicas.

Raros ( al menos 1 de cada 1.000 personas)

- Reacciones cutáneas alérgicas (incluyendo rash), picores, sofoco, fiebre, escalofríos.
- Reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo urticaria, dificultad respiratoria (espasmos) tos, sonido agudo cuando se respira , acumulación de agua en el cuerpo y en las paredes internas de los vasos (incluyendo edema facial, edema de lengua y edema de garganta). En casos graves pueden conducir a la aparición de shock y muerte.
- Reacciones en el lugar de la inyección , incluyendo dolor.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE REFLUDIN**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Refludin después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el vial.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

Conservar en el embalaje exterior

No utilice Refludin si la solución reconstituida está turbia o contiene partículas.

Una vez reconstituido Refludin debe utilizarse inmediatamente.

Cualquier solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Refludin**

El principio activo es lepirudina, un producto de DNA recombinante derivado de levaduras.

Los demás componentes son manitol (E 421) e hidróxido sódico para ajuste del PH.

### **Aspecto de Refludin y contenido del envase**

El Refludin es un polvo blanco para solución inyección o perfusión suministrado en un vial que contiene 20 mg de lepirudina. El Refludin se presenta en envases con 1 ó 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

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

### **Este prospecto fue aprobado en {fecha}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

<-----  
**Instrucciones de uso y manipulación:**

Las instrucciones siguientes van dirigidas solamente a su médico y al personal sanitario:

Recomendaciones generales

- La reconstitución y posterior dilución deben realizarse en condiciones estériles.
- Para la reconstitución debe utilizarse agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- Para la posterior dilución, puede utilizarse soluciones de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- Para una reconstitución rápida y completa, inyecte 0,4 ml del disolvente en el vial al vacío y agítelo suavemente. Tras la reconstitución se obtiene una solución transparente incolora en menos de 3 minutos.
- No utilice soluciones turbias o que contengan partículas.
- La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.
- La preparación debe calentarse a temperatura ambiente antes de su administración.
- Cualquier porción de solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.
- Para inyección sólo pueden usarse jeringas de polipropileno.

Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 5 mg/ml

Para inyección intravenosa en bolo, se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml:

- Reconstituya un vial (20 mg de lepirudina) con 0,4 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- La concentración final de 5 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de la solución a una jeringa estéril desechable de polipropileno (de al menos 5 ml de capacidad) y su posterior dilución hasta un volumen total de 4 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La solución final debe aplicarse de forma proporcional al peso corporal .

Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 2 mg/ml

Para una perfusión intravenosa. continua, se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml:

- Reconstituya dos viales (cada uno de ellos de 20 mg de lepirudina) con 0,4 ml cada uno de agua para inyección o solución salina isotónica.
- La concentración final de 2 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de ambas soluciones a una jeringa perfusora estéril desechable de polipropileno (de 50 ml de capacidad) y la posterior dilución hasta un volumen total de 20 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La velocidad de perfusión del perfusor automático debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal .
- La jeringa perfusora debe cambiarse al menos 12 horas después del inicio de la perfusión.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Refludin 50 mg polvo para solución para inyección o perfusión Lepirudina

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Refludin y para qué se utiliza
2. Antes de usar Refludin
3. Cómo usar Refludin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Refludin
6. Información adicional

#### 1. QUÉ ES REFLUDIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Refludin es un medicamento antitrombótico.

Los antitrombóticos son medicamentos que se utilizan para prevenir la formación de coágulos de sangre (trombosis).

Refludin se utiliza para anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tipo II y enfermedad tromboembólica que requiere medicamentos antitrombóticos inyectados. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II es una enfermedad que puede producirse al recibir medicamentos que contengan heparina. Constituye una especie de alergia a la heparina. Puede dar lugar a una reducción excesiva del número de plaquetas y/o a la formación de coágulos en los vasos sanguíneos (trombosis).

Puede llevar además a que se depositen estos coágulos en órganos.

#### 2. ANTES DE USAR REFLUDIN

##### No use Refludin:

- si es alérgico (hipersensible) a lepirudina, a hirudinas o a cualquiera de los demás componentes de Refludin.
- si está usted embarazada o en período de lactancia.

##### Tenga especial cuidado con Refludin:

Si presenta usted tendencia a hemorragias, su médico valorará el riesgo de la administración de Refludin frente al efecto beneficioso previsto.

Por tanto, por favor indíquelo a su médico si tiene o ha tenido:

- Punción reciente de grandes vasos o de órganos
- Anomalía de vasos u órganos
- Ictus, accidente o cirugía cerebral recientes
- Presión arterial alta
- Inflamación de la membrana interna del corazón

- Enfermedad renal avanzada
- Tendencia aumentada a hemorragias
- Cirugía mayor reciente
- Hemorragia reciente (p.ej. en cerebro, estómago / intestino, ojo, pulmón)
- Síntomas manifiestos de hemorragia
- Úlcera péptica activa reciente
- Edad > 65 años

Informe a su médico si padece una disminución de la función renal o cirrosis hepática (enfermedad avanzada del hígado) para que le reduzca la dosis.

Usted debe también informar a su médico si ha sido tratado alguna vez con Refludin, hirudina o análogos de hirudina

#### **Uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Cuando se administran medicamentos destructores de coágulos (trombolíticos) o comprimidos para prevenir la formación de los mismos (cumarínicos) pueden aumentar el riesgo de hemorragia cuando se dan al mismo tiempo.

#### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Refludin no debe administrarse a mujeres embarazadas ni a madres en período de lactancia

### **3. CÓMO USAR REFLUDIN**

Su médico determinará y controlará la dosis y duración de su tratamiento con Refludin de acuerdo con el estado clínico en que usted se encuentre, su peso corporal y determinados valores de laboratorio.

Si tiene la impresión de que el efecto de Refludin es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Refludin, una vez reconstituido con un solvente apropiado se administrará en vena mediante inyección y luego por perfusión.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Refludin puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (por lo menos 1 de cada 10 personas)

- Hemorragia

Los casos de hemorragia notificados incluyen:

Anemia o caída en los valores de hemoglobina sin una fuente clara de hemorragia, moratón, hemorragia en el punto de inyección, hemorragia nasal, sangre en orina, hemorragia gastrointestinal, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hemorragia pulmonar, hemorragia en el espacio torácico y alrededor del corazón tras una cirugía), hemorragia en el cerebro.

Las hemorragias graves y en particular la hemorragia intracraneal puede ser mortal. En un estudio de farmacovigilancia post-comercialización en TIIH tipo II se notificó hemorragia con resultado de muerte en un 1 % y hemorragia intracraneal en un 0,2 % de los pacientes. Las hemorragias graves pueden

provocar una reducción en el volumen de la sangre de la circulación, presión sanguínea baja, shock, y sus consecuencias clínicas.

- Raros (menos de 1 persona de cada 1000 afectada):
- Reacciones cutáneas alérgicas (incluyendo rash), picores, sofoco, fiebre, escalofríos.
- Reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo urticaria, dificultad respiratoria (espasmos) tos , sonido agudo cuando se respira , acumulación de agua en el cuerpo y en las paredes internas de los vasos (incluyendo edema facial, edema de lengua y edema de garganta). En casos graves pueden conducir a la aparición de shock y muerte.
- Reacciones en el lugar de la inyección , incluyendo dolor.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE REFLUDIN**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Refludin después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el vial.

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior

No utilice Refludin si la solución reconstituida está turbia o contiene partículas.

Una vez reconstituido Refludin debe utilizarse inmediatamente.

Cualquier solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Refludin**

El principio activo es lepirudina, un producto de DNA recombinante derivado de levaduras.

Los demás componentes son manitol (E 421) e hidróxido sódico para ajuste del PH.

### **Aspecto de Refludin y contenido del envase**

El Refludin es un polvo blanco para solución inyección o perfusión suministrado en un vial que contiene 50 mg de lepirudina. El Refludin se presenta en envases con 1 ó 10 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases,

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburg, Alemania

### **Este prospecto fue aprobado el {fecha}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

<-----

## Instrucciones de uso y manipulación:

Las instrucciones siguientes van dirigidas solamente a su médico y al personal sanitario:

### Recomendaciones generales

- La reconstitución y posterior dilución deben realizarse en condiciones estériles.
- Para la reconstitución debe utilizarse agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- Para la posterior dilución, puede utilizarse soluciones de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- Para una reconstitución rápida y completa, inyecte 1 ml del disolvente en el vial al vacío y agítelo suavemente. Tras la reconstitución se obtiene una solución transparente incolora en menos de 3 minutos.
- No utilice soluciones turbias o que contengan partículas.
- La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.
- La preparación debe calentarse a temperatura ambiente antes de su administración.
- Cualquier porción de solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.
- Para inyección sólo pueden usarse jeringas de polipropileno.

### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 5 mg/ml

Para inyección intravenosa en bolo, se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml:

- Reconstituya un vial (50 mg de lepirudina) con 1 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- La concentración final de 5 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de la solución a una jeringa estéril desechable de polipropileno (de al menos 10 ml de capacidad) y su posterior dilución hasta un volumen total de 10 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La solución final debe aplicarse de forma proporcional al peso corporal.

### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 2 mg/ml

Para una perfusión intravenosa. continua, se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml:

- Reconstituya dos viales (cada uno de ellos de 50 mg de lepirudina) con 1 ml cada uno de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %).
- La concentración final de 2 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de ambas soluciones a una jeringa perfusora estéril desechable de polipropileno (de 50 ml de capacidad) y la posterior dilución hasta un volumen total de 50 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La velocidad de perfusión del perfusor automático debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal.
- La jeringa perfusora debe cambiarse al menos 12 horas después del inicio de la perfusión.