

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refludan 20 mg injektio-/ infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektio- tai infuusiopullo sisältää 20 mg lepirudiinia.
(Lepirudiini on hiivasoluista eristetty rekombinantti DNA-valmiste)

Täydellinen apuaineiden luettelo on kohdassa 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen pakastekuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antikoagulaatiohoito aikuispotilailla, joilla on hepariinin indusoima tyypin 2 trombosytopenia (HIT) ja tromboembolinen sairaus, joka vaatii parenteraalista antitromboottista hoitoa.

Diagnoosi tulee varmistaa HIPAA (heparin induced platelet activation assay)- tai vastaavalla testillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Refludan-hoito tulee aloittaa hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Alkuannos

Antikoagulaatiohoito aikuispotilailla, joilla on tyypin 2 HIT ja tromboembolinen sairaus:

- 0,4 mg/painokilo laskimoboluksena
- sen jälkeen 0,15 mg/painokilo tunnissa jatkuvana laskimoinfuusiona 2-10 päivän ajan tai pitempään, jos se on kliinisesti tarpeen.

Normaalisti annostus perustuu potilaan painoon silloin, kun potilas painaa enintään 110 kg. Jos potilas painaa yli 110 kg, annostusta ei tule nostaa yli 110 kg painoisen potilaan annoksen (ks. myös taulukot 2 ja 3, jäljempänä).

Refludan-annostuksen seuranta ja muuttaminen

Standardisuositukset

Seuranta:

- Yleensä annostus (infuusionopeus) tulee säätää aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan, aPTT:n mukaan.
- Ensimmäinen aPTT-määritys tulee tehdä 4 tunnin kuluttua Refludan-hoidon aloittamisesta.

- aPTT-arvot tulee määrittää vähintään kerran päivässä. Tiheämmin suoritettut määitykset saattavat olla tarpeen, esimerkiksi munuaisten vajaatoiminta potilailla tai potilailla, joilla vuotoriski on kasvanut.
- Tavoitearvot (terapeuttinen ikkuna) aPTT-arvolle:
 - Käytettäessä "Actin FS:ää" tai "Neothromtinia" automaattisissa koagulometreissä tavoitteena on aPTT-arvon piteneminen 1,5 - 3-kertaiseksi normaalista viitearvosta.
 - Muita reagensseja käytettäessä terapeuttisen aPTT-ikkunan ylärajan tulisi laskea 2,5-kertaiseksi referenssiarvoon verrattuna.
 - Spesifisten ja tarkkojen aPTT-rajojen saamiseksi laboratoriolaitteet /testireagenssit voidaan kalibroida lisäämällä standardoituun ihmisen plasmaan 0,15 mikrog/ml lepirudiinia (alaraja) ja 1,5 mikrog/ml lepirudiinia (yläraja).

Annoksen muuttaminen:

- Jokainen tavoitearvojen ulkopuolelle jäävä aPTT-arvo tulee varmistaa heti ennen kuin ryhdytään muuttamaan, ellei ole kliinisesti tarpeen reagoida viipymättä.
- Jos vahvistettu aPTT-arvo ylittää tavoitearvot, infuusio tulee keskeyttää kahdeksi tunniksi. Kun infuusio aloitetaan uudelleen, infuusionopeus on vähennettävä puoleen (lisäbolusta laskimoon ei anneta). aPTT-määrittäminen on uusittava 4 tunnin kuluttua.
- Jos vahvistettu aPTT-arvo alittaa tavoitearvot, infuusionopeutta tulee lisätä 20 %:lla. aPTT-määrittäminen on uusittava 4 tunnin kuluttua.
- Yleensä infuusionopeutta 0,21 mg/kg tunnissa ei pidä ylittää tarkistamatta hyytymisen poikkeavuuksia, jotka saattavat estää oikean aPTT-arvon responssin.

Käyttösuositus potilailla, joiden antikoagulanttilääkitys aiotaan vaihtaa oraaliseksi

Jos potilaalle on tarkoitus antaa kumariinijohdoksia (K-vitamiiniantagonisteja) oraalisena antikoagulanttina Refludan-hoidon jälkeen, tulee kumariinijohdosten käyttö aloittaa vasta, kun verihiutaleiden määrä on palautumassa normaalitasolle. Hoito tulee aloittaa suunnitellulla ylläpitoannoksella ilman annostitrausta. Kumariinihoitoa aloitettaessa tulee parenteraalista antikoagulaatiohoitoa jatkaa 4 - 5 päivän ajan protromboottisten vaikutusten välttämiseksi (ks. oraalisen antikoagulanttivalmisteen valmisteyhteenveto). Parenteraalinen antikoagulaatiohoito voidaan lopettaa, kun INR-arvo stabiloituu tavoitetasolle.

Käyttösuositus munuaisten vajaatoiminnassa

Koska lepirudiini metaboloituu ja erittyy lähes yksinomaan munuaisten kautta (ks. myös kohtaa 5.2), on potilaan munuaistoiminta otettava huomioon ennen lääkkeen antoa. Munuaisten vajaatoiminnassa saattaa tapahtua suhteellista yliannostusta, vaikka annostus olisi alle standardisuosituksen. Siksi bolusannosta ja infuusionopeutta on pienennettävä silloin kun potilaalla on todettu tai epäillään munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min tai kreatiniiniarvo yli 15 mg/l [133 µmol/l]).

Kliinisissä tutkimuksissa Refludania ei käytetty sellaisten tyyppin 2 HIT-potilaiden hoidossa, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta. Seuraavat annossuositukset perustuvat kerta-annostutkimuksiin, joita on tehty pienellä joukolla potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Siksi suositukset ovat vasta alustavia.

Aina mikäli mahdollista, annoksen muuttamisen tulee perustua kreatiniinipuhdistumamäärittäykseen, jotka on tehty luotettavaa menetelmää käyttäen (vuorokausivirtsasta). Muussa tapauksessa annoksen muuttaminen perustuu kreatiniiniarvoon.

Bolusannos on joka tapauksessa pienennettävä tasolle 0,2 mg/painokilo.

Infuusionopeutta on pienennettävä taulukon 1 mukaisesti. Lisäksi aPTT-arvon seuranta on välttämätöntä.

Taulukko 1: Infuusionopeuden pienentäminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	Kreatiniiniarvo [mg/l]($\mu\text{mol/l}$)	Sovitettu ylläpitoannos [% alkuperäisannoksesta]
45 – 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 - 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
alle 15*	yli 60 (530)*	infuusion välttäminen tai KESKEYTTÄMINEN!*

* Hemodialyysipotilailla tai akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 15 ml/min tai kreatiniiniarvo yli 60 mg/l [$530 \mu\text{mol/l}$]) Refludan-infuusiota tulee välttää tai se tulee keskeyttää.

Vasta jos aPTT-arvot ovat laskeneet alle terapeuttisen tason alarajan (ks. Seuranta: tavoitearvot), voidaan harkita 0,1 mg/painokilo lisäannoksia boluksena laskimoon joka toinen päivä.

Antotapa

Injektiokuiva-aine valmistetaan käyttöön kohdan 6.6 mukaisesti.

Ensimmäinen laskimobolus:

Laskimobolusta varten käytetään liuosta, jonka pitoisuus on 5 mg/ml. Laskimoinjektio on annettava hitaasti.

Taulukko 2: Esimerkkejä standardi-injektion suuruudesta painon mukaan

Paino [kg]	Injektion määrä [ml]	
	Annostus 0,4 mg/painokilo	Annostus 0,2 mg/painokilo
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

Laskimoinfuusio:

Jatkuvaa laskimoinfuusiota varten käytetään liuosta, jonka pitoisuus on 2 mg/ml. Perfuusiopumpun nopeus [ml/h] tulee säätää potilaan painon mukaan.

Taulukko 3: Esimerkkejä standardi-infuusionopeudesta painon mukaan

Paino [kg]	Infuusionopeus [ml/h]	
	Annostus 0,15 mg/painokilo/h	Annostus 0,1 mg/painokilo/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 Vasta-aiheet

- Tiedetty yliherkkyys lepirudiinille, hirudiineille tai valmisteiden apuaineelle
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)

Jos potilaalla on vuotoja tai vuototaipumus, ei yleensä ole suositeltavaa käyttää Refludania. Hoitavan lääkärin on punnittava huolellisesti Refludan-annostelun riskit sen odotettua hyötyä vasten, ottaen huomioon mahdolliset keinot vuodon kontrolloimiseksi.

Tämä koskee erityisesti seuraavia kohonneen vuotoriskin tilanteita:

- Hiljattain tapahtunut suuren suonen punktio tai kudoksen näytteen otto
- Suonten tai elinten anomalia
- Äskeinen aivoverisuonitapahtuma, aivohalvaus tai aivoleikkaus
- Vaikea kontrolloimaton hypertensio
- Bakterielli endokardiitti
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Verenvuototaipumus
- Äskeinen suuri leikkaus
- Äskeinen vuoto (esim. kallonsisäinen gastrointestinaalinen, silmänsisäinen, keuhkojen)
- Selvästi havaittavat verenvuodon merkit
- Äskeinen aktiivinen peptinen haava
- yli 65-vuoden ikä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Anafylaksia: Refludanin käyttöön saattaa liittyä allergisia reaktioita, anafylaksia ja sokki mukaan lukien (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita anafylaktisia reaktioita on raportoitu Refludanin uudelleenaltistuksen yhteydessä toisen tai sitä seuraavien hoitojaksojen aikana. Tämän vuoksi muita hoitovaihtoehtoja tulee harkita ennen kuin potilaalle annetaan uudelleen Refludan-hoitoa. Koska nämä reaktiot välittyvät immunologisesti, saattaa riski olla suurentunut sellaisilla potilailla, jotka ovat hiljattain altistuneet hirudiinille tai hirudiini-analogeille. Refludan-hoito tulee aloittaa yksikössä, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.
- Potilaalle tulee kertoa, että häntä on hoidettu Refludan-valmisteella.
- Munuaisten vajaatoiminnassa saattaa tapahtua suhteellinen yliannostus, vaikka annos olisi alle standardiannoksen. Siksi hoitavan lääkärin on tarkoin punnittava annon riskit odotettavissa oleviin hyötyihin nähden. Munuaisten vajaatoiminta-potilaiden sulkeminen pois lepirudiini-hoidosta saattaa olla tarpeen. Infuusionopeutta on hidastettava tiedetyssä tai epäillyssä munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohtia 4.2 ja 5.2).
- Lepirudiinista ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Maksakirroosi saattaa vaikuttaa myös lepirudiinin erittymiseen munuaisten kautta. Vakava maksan vaurio (esim. maksakirroosi) voi voimistaa lepirudiinin antikoagulanttivaikutusta johtuen hyytymisen

- puutoksista K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden muodostumisen vähenemisen seurauksena.
- Vasta-ainemuodostusta hirudiinille todettiin noin 40 %:lla tyypin 2 HIT-potilaista ja raportoitiin erityisesti yli viisi päivää kestäneissä hoidoissa. Tämä voi lisätä lepirudiinin antikoagulanttivaikutusta mahdollisesti johtuen viivästyneestä aktiivisen lepirudiini-antihirudiini-kompleksien poistumasta munuaisten kautta. Siksi aPTT-arvon tiukka seuranta on tarpeen myös pitkäaikaishoidon yhteydessä. Merkkejä lepirudiinin neutraloitumisesta tai positiiviseen vasta-ainetestiin liittyvästä allergisesta reaktiosta ei kuitenkaan havaittu.
 - Kokemusta yhdistelmähoidosta trombolyyttisten aineiden kanssa tyypin 2 HIT-potilailla on hyvin vähän. Koska vähäinen vuotojen riski tässä tilanteessa on huomattava, tulee Refludanin annosta merkittävästi pienentää. Optimaalista Refludan-annosta näissä olosuhteissa ei tiedetä.
 - Käyttö lapsilla: Tehoa ja turvallisuutta lapsilla ei tiedetä.
 - Vanhukset: Ikääntyneillä on kohonnut vuotokomplikaatioiden riski johon liittyy antikoagulaatio. Lepirudiiniannokseen liittyen on otettava huomioon vanhusten mahdollinen munuaisten vajaatoiminta. Erityistä annoksen säätämistä ei tehdä vanhuksille. Annoksen säätämisen tulee tapahtua munuaistoiminnan, painon ja aPTT-arvon perusteella (ks. kohtaa 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikainen liuotushoito (esim. rt-PA tai streptokinaasi) voi:

- lisätä vuotokomplikaatoriskiä
- voimistaa huomattavasti Refludanin aPTT-aikaa pidentävää vaikutusta.

Samanaikainen kumariinijohdosten (K-vitamiiniantagonistien) ja verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien lääkeiden käyttö voi myös lisätä vuotoepisodien riskiä.

Samanaikaista käyttöä

muiden verihiutaleita estävien aineiden kuin asetyylisalisyylihapon, kuten tiklopidiinin tai klopidoogeenin, GpIIb/IIIa-reseptorin antagonistien kuten eptifibatidin, tirofibaanin tai absiksimabin, muiden trombiinin estäjien, kuten pienimolekyylisten hepariinien kanssa, ei ole arvioitu.

4.6 Raskaus ja imetys

Refludanin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ihmisellä ei ole vahvistettu. Alkio/sikiötoksisuutta koskevassa standarditutkimuksessa havaittiin sikiöiden ja emojen elonjääneisyyden alenemista.

Tällä hetkellä ei ole tietoa Refludanin käytöstä imetyksen aikana.

Siksi Refludania ei pidä annostella raskaana oleville eikä imettäville.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei relevanttia.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa Refludan hoitoa saavien potilaiden kokemista haittavaikutuksista vaikutuksista liittyi verenvuotoon ($>1/10$). Hengenvaarallisia vuototapahtumia (mm. kallonsisäinen verenvuoto) todettiin melko harvoin ($\geq 1/1\,000 - <1/100$) klinisiin tutkimuksiin otetuilla potilailla, joilla on akuutti koronaaarisyndrooma. Tehostetussa HIT-tyypin II potilaiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa fataali verenvuoto todettiin 1 %:lla ja kallonsisäistä verenvuotoa 0,2 %:lla potilaista.

Refludanin aiheuttamaksi ilmoitetut haittatapahtumat näkyvät alla olevassa taulukossa:

Erittäin yleinen (>1/10); Yleinen (>1/100, <1/10); Melko harvinainen (>1/1,000 <1/100); Harvinainen (>1/10,000 <1/1,000); Erittäin harvinainen (<1/10,000)		
Elinluokka	Erittäin yleinen	Harvinainen
Immuunijärjestelmän häiriöt		Anafylaktiset/-oidiset reaktiot
Vaskulaariset häiriöt	Anemia tai hemoglobiini arvon alenema ilman selvää verenvuotokohtaa Hematooma Verenvuoto pistoskohdista Nenäverenvuoto Hematuria Suoliston verenvuoto Vaginän verenvuoto Peräsuolen verenvuoto Keuhkoverenvuoto Leikkauksen jälkeinen veririnta Hemoperikardium Kallonsisäinen verenvuoto	Kuumat aallot Sokki mukaan lukien fataali sokki
Hengityselinten, rintakehän ja mediastinaaliset häiriöt		Yskä Vinkuva hengitys Dyspnea
Ihon ja ihonalaisten kudosten häiriöt		Allergiset ihoreaktiot (mm. ihottuma) Kutina Urtikaria Angioödeema (mm. kasvojen, kielen ja kurkunpään turvotus)
Yleiset häiriöt ja antokohdan reaktiot		Kuume Vilunväristykset Pistoskohdan reaktiot mukaanlukien kipu.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa voi vuotoriski lisääntyä

Tällä hetkellä lepirudiinille ei ole spesifistä antidoottia, Jos ilmaantuu hengenvaarallista vuotoa ja epäillään liian suuria lepirudiinipitoisuuksia plasmassa, on noudatettava seuraavia suosituksia:

- KESKEYTÄ Refludanin anto heti
- Määritä aPTT- ja muut hyytymisarvot tarpeen mukaan
- Määritä hemoglobiini ja valmistaudu verensiirtoon
- Noudata asianmukaisia sokin hoito-ohjeita.

Lisäksi yksittäisten tapauksien ja in vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että joko hemofiltratio tai hemodialyysi (high flux dialyysimembraanilla cut-off-pisteen ollessa 50000 Daltonia) voi olla hyödyksi.

Tulokset kokeista sioilla osoittivat, että von Willenbrand-tekijän anto (vWF, 66 IU/ painokilo) lyhensi merkittävästi vuotoaikaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottinen lääkeaine – suora trombiinin estäjä (ATC-koodi: B01AE02)

Lepirudiini ([Leu¹, Thr²]-63-desulfohirudiini) on rekombinantti hirudiini, joka on eristetty hiivasoluista. Tässä polypeptidissä on 65 aminohappoa ja sen molekyylipaino on 6979,5 Daltonia. Pieninä määrinä luonnollista hirudiinia tuottaa verijuotikas *Hirudo medicinalis* erittäin homologisina isopolypeptideinä.

Lepirudiini on erittäin spesifinen suora trombiininestäjä. Sen aktiivisuutta mitataan kromogeenisesti. Yksi antitrombiiniyksikkö (ATU) on se määrä hirudiinia, joka neutraloi yhden yksikön WHO:n 89/588 trombiinivalmistetta. Lepirudiinin spesifinen aktiivisuus on noin 16 000 ATU/mg.

Vaikutustapa ei riipu antitrombiini III:sta. Trombosyyttitekijä 4 ei estä lepirudiinia. Yksi hirudiinimolekyyli sitoutuu yhteen trombiinimolekyyliin ja salpaa siten trombiinin tromboogeenisen vaikutuksen. Tuloksena on kaikkien trombiinista riippuvaisten hyytymistestiarvojen muuttuminen, esim. aPTT-aika pitenee annoksesta riippuvalla tavalla.

Tässä valmisteyhteenvedossa esitetty tyypin 2 trombosytopeniaa koskeva tieto perustuu kahteen kliiniseen tutkimukseen, joihin osallistui yhteensä 198 Refludanilla hoidettua tyypin 2 HIT-potilasta. Indikaatiolla tyypin 2 HIT ja tromboembolinen sairaus (125 potilasta), kokonaiskuolleisuus oli noin 9 % tutkimuksen aikana, kun taas amputaatioita kirjattiin 6 %:lla sekä uusia tromboembolisia komplikaatioita vastaavasti 10 %:lla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Lepirudiinin farmakokinetiikkaa laskimonsisäisen annostelun jälkeen voidaan parhaiten kuvata kaksitilamallilla. Jakautuminen rajoittuu oleellisesti ekstrasellulaariseen tilaan ja sen alkuvaiheen puoliintumisaika on 10 minuuttia. Eliminaatio noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 1,3 tuntia terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Sekä erittyminen että metaboloituminen tapahtuvat munuaisissa ja noin 45 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Noin 35 % annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa.

Systeeminen lepirudiinin puhdistuma vähenee suhteessa glomerulaarisuodatus-nopeuteen. Naispuolisilla potilailla systeeminen puhdistuma on noin 25 % pienempi kuin miespotilailla.

Vanhuksilla lepirudiinin systeeminen puhdistuma on noin 25 % pienempi kuin nuorilla aikuisilla. Ikä yksin aiheuttaa 7 % alenemisen puhdistumassa 30 - 70 vuoden välillä. Suurin osa puhdistuman eroista nuorten potilaiden ja vanhusten välillä johtuu eroista munuaistoiminnassa. Potilailla, joilla oli terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminta, todettiin puoliintumisaikojen pidentyneen noin kahteen päivään.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Kerta-annoksia ja toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä toksisuuskokeissa hiirillä, rotilla ja apinoilla todettiin haittavaikutuksia, joita voitiin odottaa liiallisen lepirudiinin farmakodynaamisen vaikutuksen seurauksena. Apinoilla esiintyi verkkokalvon vuotoja. Lisäksi todettiin rotilla imusolmukkeissa lievää tai keskivaikeaa sinushistiosytoosia ja vähentyneitä hemosideriini-pitoisuuksia pernassa. Hirudiinin

vasta-aineet, joita todettiin useilla hoidetuista apinoista, aiheuttivat lepirudiinin eliminaation puoliintumisajan pitenemistä ja systeemisen altistuksen kasvua.

Mutageenisuus

Lepirudiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen näitä vaikutuksia tutkivissa standardikokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Mannitolia
- Natriumhydroksidia pH:n säätämiseksi (pH 7)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Refludania ei pidä sekoittaa muihin lääkkeisiin kuin niihin, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä pullo ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo:

Väritön lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on bromobutyylikumitulppa, muovinen repäisysuojus ja alumiinirengas.

Pakkaukset:

- Yhden injektiopullon pakkaus
- 10 injektiopullon pakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erikoisvarotoimet hävitystä ja muuta käsittelyä varten

Yleisohjeet

- Käyttöönvalmistamisen ja laimentamisen tulee tapahtua steriiliolosuhteissa.
- Liuottamiseen tulee käyttää injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Jatkolaimennukseen sopii 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuos.
- Nopeasti käyttövalmis injektioneste saadaan injisoimalla 1 ml liuotinta tyhjiöinjektiopulloon ja ravistamalla varovasti. Näin saadaan kirkas, väritön liuos alle 3 minuutissa.
- Jos injektionesteessä on samentumia tai hiukkasia, sitä ei tule käyttää.
- Käyttövalmis liuos on käytettävä heti.
- Valmiste tulee lämmittää huoneenlämpöön ennen käyttöä.
- Käyttämätön liuos on hävitettävä asianmukaisesti.
- Injektioon tulee käyttää vain polypropyleeniruiskuja.

5 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Laskimonsisäiseen bolusinjektioon tarvitaan 5 mg/ml liuos:

- Liuota yhden injektiopullon sisältö (20 mg lepirudiinia) 0,4 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Lopullinen 5 mg/ml:n pitoisuus saadaan siirtämällä injektioneste steriiliin kertakäyttöruiskuun (vetoisuus vähintään 5 ml) ja laimentamalla se 4 ml:ksi 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuoksella.
- Lopullinen injektioneste annostellaan potilaan painon mukaisesti (ks. kohta 4.2).

2 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Jatkuvaa laskimoinfuusiota varten tarvitaan 2 mg/ml liuos:

- Liuota kahden injektiopullon sisältö (molemmissa 20 mg lepirudiinia) kumpikin 0,4 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Lopullinen 2 mg/ml pitoisuus saadaan siirtämällä molemmat injektionesteet samaan steriiliin, kertakäyttöiseen perfuusioruiskuun (vetoisuus 50 ml) ja laimentamalla se edelleen 20 ml:n kokonaistilavuudeksi 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuoksella.
- Perfuusiopumpun infuusionopeus säädetään potilaan painon mukaisesti (ks. kohta 4.2).
- Perfuusioruisku on vaihdettava vähintään 12 tunnin välein infuusion aloittamisesta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/97/035/003 REFLUDAN - 20 mg - Injektio-/infuusiokuiva-aine - 1 injektiopullo
EU/1/97/035/004 REFLUDAN- 20 mg - Injektio-/infuusiokuiva-aine - 10 injektiopulloa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivä 13.03.1997
Myyntiluvan viimeisin uudistamispäivä 05.03.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tätä tuotetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavana Euroopan lääkeviraston (EMA) sivustolta <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refludan 50 mg injektio-/ infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektio- tai infuusiopullo sisältää 50 mg lepirudiinia.
(Lepirudiini on hiivasoluista eristetty rekombinantti DNA-valmiste)

Täydellinen apuaineiden luettelo on kohdassa 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai lähes valkoinen pakastekuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antikoagulaatiohoito aikuispotilailla, joilla on hepariinin indusoima tyypin 2 trombosytopenia (HIT) ja tromboembolinen sairaus, joka vaatii parenteraalista antitromboottista hoitoa.

Diagnoosi tulee varmistaa HIPAA (heparin induced platelet activation assay)- tai vastaavalla testillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Refludan-hoito tulee aloittaa hyytymishäiriöihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Alkuannos

Antikoagulaatiohoito aikuispotilailla, joilla on tyypin 2 HIT ja tromboembolinen sairaus:

- 0,4 mg/painokilo laskimoboluksena
- sen jälkeen 0,15 mg/painokilo tunnissa jatkuvana laskimoinfuusiona 2-10 päivän ajan tai pitempään, jos se on kliinisesti tarpeen.

Normaalisti annostus perustuu potilaan painoon silloin, kun potilas painaa enintään 110 kg. Jos potilas painaa yli 110 kg, annostusta ei tule nostaa yli 110 kg painoisen potilaan annoksen (ks. myös taulukot 2 ja 3, jäljempänä).

Refludan-annostuksen seuranta ja muuttaminen

Standardisuositukset

Seuranta:

- Yleensä annostus (infuusionopeus) tulee säätää aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan, aPTT:n mukaan.
- Ensimmäinen aPTT-määritys tulee tehdä 4 tunnin kuluttua Refludan-hoidon aloittamisesta.

- aPTT-arvot tulee määrittää vähintään kerran päivässä. Tiheämmin suoritettut määrytykset saattavat olla tarpeen, esimerkiksi munuaisten vajaatoiminta potilailla, tai potilailla, joilla vuotoriski on kasvanut.
- Tavoitearvot (terapeuttinen ikkuna) aPTT-arvolle:
 - Käytettäessä "Actin FS:ää" tai "Neothromtinia" automaattisissa koagulometreissä tavoitteena on aPTT-arvon piteneminen 1,5 - 3-kertaiseksi normaalista viitearvosta.
 - Muita reagensseja käytettäessä terapeuttisen aPTT-ikkunan ylärajan tulisi laskea 2,5-kertaiseksi referenssiarvoon verrattuna.
 - Spesifisten ja tarkkojen aPTT-rajojen saamiseksi laboratoriolaitteet /testireagenssit voidaan kalibroida lisäämällä standardoituun ihmisen plasmaan 0,15 mikrog/ml lepirudiinia (alaraja) ja 1,5 mikrog/ml lepirudiinia (yläraja).

Annoksen muuttaminen:

- Jokainen tavoitearvojen ulkopuolelle jäävä aPTT-arvo tulee varmistaa heti ennen kuin ryhdytään muuttamaan, ellei ole kliinisesti tarpeen reagoida viipymättä.
- Jos vahvistettu aPTT-arvo ylittää tavoitearvot, infuusio tulee keskeyttää kahdeksi tunniksi. Kun infuusio aloitetaan uudelleen, infuusionopeus on vähennettävä puoleen (lisäbolusta laskimoon ei anneta). aPTT-määrittäminen on uusittava 4 tunnin kuluttua.
- Jos vahvistettu aPTT-arvo alittaa tavoitearvot, infuusionopeutta tulee lisätä 20 %:lla. aPTT-määrittäminen on uusittava 4 tunnin kuluttua.
- Yleensä infuusionopeutta 0,21 mg/kg tunnissa ei pidä ylittää tarkistamatta hyytymisen poikkeavuuksia, jotka saattavat estää oikean aPTT-arvon responssin.

Käyttösuositus potilailla, joiden antikoagulanttilääkitys aiotaan vaihtaa oraaliseksi

Jos potilaalle on tarkoitus antaa kumariinijohdoksia (K-vitamiiniantagonisteja) oraalisen antikoagulanttina Refludan-hoidon jälkeen, tulee kumariinijohdosten käyttö aloittaa vasta, kun verihiutaleiden määrä on palautumassa normaalitasolle. Hoito tulee aloittaa suunnitellulla ylläpitoannoksella ilman annostitrausta. Kumariinihoitoa aloitettaessa tulee parenteraalista antikoagulaatiohoitoa jatkaa 4 - 5 päivän ajan protromboottisten vaikutusten välttämiseksi (ks. oraalisen antikoagulanttivalmisteen valmisteyhteenveto). Parenteraalinen antikoagulaatiohoito voidaan lopettaa, kun INR-arvo stabiloituu tavoitetasolle.

Käyttösuositus munuaisten vajaatoiminnassa

Koska lepirudiini metaboloituu ja erittyy lähes yksinomaan munuaisten kautta (ks. myös kohtaa 5.2), on potilaan munuaistoiminta otettava huomioon ennen lääkkeen antoa. Munuaisten vajaatoiminnassa saattaa tapahtua suhteellista yliannostusta, vaikka annostus olisi alle standardisuosituksen. Siksi bolusannosta ja infuusionopeutta on pienennettävä silloin kun potilaalla on todettu tai epäillään munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min tai kreatiniiniarvo yli 15 mg/l [133 µmol/l]).

Kliinisissä tutkimuksissa Refludania ei käytetty sellaisten tyyppin 2 HIT-potilaiden hoidossa, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta. Seuraavat annossuositukset perustuvat kerta-annostutkimuksiin, joita on tehty pienellä joukolla potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Siksi suositukset ovat vasta alustavia.

Aina mikäli mahdollista, annoksen muuttamisen tulee perustua kreatiniinipuhdistumamäärittäykseen, jotka on tehty luotettavaa menetelmää käyttäen (vuorokausivirtsasta). Muussa tapauksessa annoksen muuttaminen perustuu kreatiniiniarvoon.

Bolusannos on joka tapauksessa pienennettävä tasolle 0,2 mg/painokilo.

Infuusionopeutta on pienennettävä taulukon 1 mukaisesti. Lisäksi aPTT-arvon seuranta on välttämätöntä.

Taulukko 1: Infuusionopeuden pienentäminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min]	Kreatiniiniarvo [mg/l]($\mu\text{mol/l}$)	Sovitettu ylläpitoannos [% alkuperäisannoksesta]
45 – 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 - 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
alle 15*	yli 60 (530)*	infuusion välttäminen tai KESKEYTTÄMINEN!*

* Hemodialyysipotilailla tai akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 15 ml/min tai kreatiniiniarvo yli 60 mg/l [$530 \mu\text{mol/l}$]) Refludan-infuusiota tulee välttää tai se tulee keskeyttää.

Vasta jos aPTT-arvot ovat laskeneet alle terapeuttisen tason alarajan (ks. Seuranta: tavoitearvot), voidaan harkita 0,1 mg/painokilo lisäannoksia boluksena laskimoon joka toinen päivä.

Antotapa

Injektiokuiva-aine valmistetaan käyttöön kohdan 6.6 mukaisesti.

Ensimmäinen laskimobolus:

Laskimobolusta varten käytetään liuosta, jonka pitoisuus on 5 mg/ml. Laskimoinjektio on annettava hitaasti.

Taulukko 2: Esimerkkejä standardi-injektion suuruudesta painon mukaan

Paino [kg]	Injektion määrä [ml]	
	Annostus 0,4 mg/painokilo	Annostus 0,2 mg/painokilo
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

Laskimoinfuusio:

Jatkuvaa laskimoinfuusiota varten käytetään liuosta, jonka pitoisuus on 2 mg/ml. Perfuusiopumpun nopeus [ml/h] tulee säätää potilaan painon mukaan.

Taulukko 3: Esimerkkejä standardi-infuusionopeudesta painon mukaan

Paino [kg]	Infuusionopeus [ml/h]	
	Annostus 0,15 mg/painokilo/h	Annostus 0,1 mg/painokilo/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 Vasta-aiheet

- Tiedetty yliherkkyys lepirudiinille, hirudiineille tai valmisteeseen apuaineelle
- Raskaus ja imetys (ks. kohtaa 4.6)

Jos potilaalla on vuotoja tai vuototaipumus, ei yleensä ole suositeltavaa käyttää Refludania. Hoitavan lääkärin on punnittava huolellisesti Refludan-annostelun riskit sen odotettua hyötyä vasten, ottaen huomioon mahdolliset keinot vuodon kontrolloimiseksi.

Tämä koskee erityisesti seuraavia kohonneen vuotoriskin tilanteita:

- Hiljattain tapahtunut suuren suonen punktio tai kudoksen näytteen otto
- Suonten tai elinten anomalia
- Äskeinen aivoverisuonitapahtuma, aivohalvaus tai aivoleikkaus
- Vaikea kontrolloimaton hypertensio
- Bakterielli endokardiitti
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Verenvuototaipumus
- Äskeinen suuri leikkaus
- Äskeinen vuoto (esim. kallonsisäinen gastrointestinaalinen, silmänsisäinen, keuhkojen)
- Selvästi havaittavat verenvuodon merkit
- Äskeinen aktiivinen peptinen haava
- Yli 65-vuoden ikä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Anafylaksia: Refludanin käyttöön saattaa liittyä allergisia reaktioita, anafylaksia ja sokki mukaan lukien (ks. kohtaa 4.8). Kuolemaan johtaneita anafylaktisia reaktioita on raportoitu Refludanin uudelleenaltistuksen yhteydessä toisen tai sitä seuraavien hoitajaksojen aikana. Tämän vuoksi muita hoitovaihtoehtoja tulee harkita ennen kuin potilaalle annetaan uudelleen Refludan-hoitoa. Koska nämä reaktiot välittyvät immunologisesti, saattaa riski olla suurentunut sellaisilla potilailla, jotka ovat hiljattain altistuneet hirudiinille tai hirudiini-analogeille. Refludan-hoito tulee aloittaa yksikössä, jossa kaikki potilaan elvyttämiseen tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla.
- Potilaalle tulee kertoa, että häntä on hoidettu Refludan-valmisteella.
- Munuaisten vajaatoiminnassa saattaa tapahtua suhteellinen yliannostus, vaikka annos olisi alle standardiannoksen. Siksi hoitavan lääkärin on tarkoin punnittava annoksen riskit odotettavissa oleviin hyötyihin nähden. Munuaisten vajaatoiminta-potilaiden sulkeminen pois lepirudiini-hoidosta saattaa olla tarpeen. Infuusionopeutta on hidastettava tiedetyssä tai epäillyssä munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohtia 4.2 ja 5.2).
- Lepirudiinista ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Maksakirroosi saattaa vaikuttaa myös lepirudiinin erittymiseen munuaisten kautta. Vakava maksan vaurio (esim. maksakirroosi) voi voimistaa lepirudiinin antikoagulanttivaikutusta johtuen hyytymisen puutoksista K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden muodostumisen vähenemisen seurauksena.

- Vasta-ainemuodostusta hirudiinille todettiin noin 40 %:lla tyyppin 2 HIT-potilaista ja raportoitiin erityisesti yli viisi päivää kestäneissä hoidoissa. Tämä voi lisätä lepirudiinin antikoagulanttivaikutusta mahdollisesti johtuen viivästyneestä aktiivisen lepirudiini-antihirudiini-kompleksien poistumasta munuaisten kautta. Siksi aPTT-arvon tiukka seuranta on tarpeen myös pitkäaikaishoidon yhteydessä. Merkkejä lepirudiinin neutraloitumisesta tai positiiviseen vasta-ainetestiin liittyvästä allergisesta reaktiosta ei kuitenkaan havaittu.
- Kokemusta yhdistelmähoidosta trombolyyttisten aineiden kanssa tyyppin 2 HIT-potilailla on hyvin vähän. Koska vähäinen vuotojen riski tässä tilanteessa on huomattava, tulee Refludanin annosta merkittävästi pienentää. Optimaalista Refludan-annosta näissä olosuhteissa ei tiedetä.
- Käyttö lapsilla: Tehoa ja turvallisuutta lapsilla ei tiedetä.
- Vanhukset: Ikääntyneillä on kohonnut vuotokomplikaatioiden riski johon liittyy antikoagulaatio. Lepirudiiniannokseen liittyen on otettava huomioon vanhusten mahdollinen munuaisten vajaatoiminta. Erityistä annoksen säätämistä ei tehdä vanhuksille. Annoksen säätämisen tulee tapahtua munuaistoiminnan, painon ja aPTT-arvon perusteella (ks. kohtaa 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Interaktiotutkimuksia ei ole tehty.

Samanaikainen liuotushoito (esim. rt-PA tai streptokinaasi) voi:

- lisätä vuotokomplikaatoriskiä
- voimistaa huomattavasti Refludanin aPTT-aikaa pidentävää vaikutusta.

Samanaikainen kumariinijohdosten (K-vitamiiniantagonistien) ja verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi myös lisätä vuotoepisodien riskiä.

Samanaikaista käyttöä

- muiden verihiutaleita estävien aineiden kuin setyyylisalisyylihapon, kuten tiklopidiinin tai klopidoogeenin,
 - GpIIb/IIIa-reseptorin antagonistien kuten eptifibatidin, tirofibaanin tai absiksimabin,
 - muiden trombiinin estäjien, kuten pienimolekyylisten hepariinien kanssa,
- ei ole arvioitu.

4.6 Raskaus ja imetys

Refludanin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ihmisellä ei ole vahvistettu. Alkio/sikiötoksisuutta koskevassa standarditutkimuksessa havaittiin sikiöiden ja emojen eloonjääneisyyden alenemista.

Tällä hetkellä ei ole tietoa Refludanin käytöstä imetyksen aikana.

Siksi Refludania ei pidä annostella raskaana oleville eikä imettäville.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei relevanttia.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa Refludan hoitoa saavien potilaiden kokemista haittavaikutuksista liittyi verenvuotoon ($>1/10$). Hengenvaarallisia vuototapahtumia (mm. kallonsisäinen verenvuoto) todettiin melko harvoin ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$) kliinisiin tutkimuksiin otetuilla potilailla, joilla on akuutti koronaarisyndrooma. Tehostetussa HIT-tyypin II potilaiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa fataali verenvuoto todettiin 1 %:lla ja kallonsisäistä verenvuotoa 0,2 %:lla potilaista.

Refludanin aiheuttamaksi ilmoitetut haittatapahtumat näkyvät alla olevassa taulukossa:

Erittäin yleinen (>1/10); Yleinen (>1/100, <1/10); Melko harvinainen (>1/1,000 <1/100); Harvinainen (>1/10,000 <1/1,000); Erittäin harvinainen (<1/10,000)		
Elinluokka	Erittäin yleinen	Harvinainen
Immuunijärjestelmän häiriöt		Anafylaktiset/-oidiset reaktiot
Vaskulaariset häiriöt	Anemia tai hemoglobiini arvon alenema ilman selvää verenvuotokohtaa Hematooma Verenvuoto pistoskohdista Nenäverenvuoto Hematuria Suoliston verenvuoto Vaginan verenvuoto Peräsuolen verenvuoto Keuhkoverenvuoto Leikkauksen jälkeinen veririnta Hemoperikardium Kallonsisäinen verenvuoto	Kuumat aallot Sokki mukaan lukien fataali sokki
Hengityselinten, rintakehän ja mediastinaaliset häiriöt		Yskä Vinkuva hengitys Dyspnea
Ihon ja ihonalaisten kudosten häiriöt		Allergiset ihoreaktiot (mm. ihottuma) Kutina Urtikaria Angioödeema (mm. kasvojen, kielen ja kurkunpään turvotus)
Yleiset häiriöt ja antokohdan reaktiot		Kuume Vilunväristykset Pistoskohdan reaktiot mukaanlukien kipu.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa voi vuotoriski lisääntyä

Tällä hetkellä lepirudiinille ei ole spesifistä antidootia, Jos ilmaantuu hengenvaarallista vuotoa ja epäillään liian suuria lepirudiinipitoisuuksia plasmassa, on noudatettava seuraavia suosituksia:

- KESKEYTÄ Recludanin anto heti
- Määritä aPTT- ja muut hyytymisarvot tarpeen mukaan
- Määritä hemoglobiini ja valmistaudu verensiirtoon
- Noudata asianmukaisia sokin hoito-ohjeita.

Lisäksi yksittäisten tapauksien ja in vitro -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että joko hemofiltratio tai hemodialyysi (high flux dialyysimembraanilla cut-off-pisteen ollessa 50000 Daltonia) voi olla hyödyksi.

Tulokset kokeista sioilla osoittivat, että von Willenbrand-tekijän anto (vWF, 66 IU/ painokilo) lyhensi merkittävästi vuotoaikaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottinen lääkeaine – suora trombiinin estäjä (ATC-koodi: B01AE02)

Lepirudiini ([Leu¹, Thr²]-63-desulfohirudiini) on rekombinantti hirudiini, joka on eristetty hiivasoluista. Tässä polypeptidissä on 65 aminohappoa ja sen molekyylipaino on 6979,5 Daltonia. Pieninä määrinä luonnollista hirudiinia tuottaa verijuotikas *Hirudo medicinalis* erittäin homologisina isopolypeptideinä.

Lepirudiini on erittäin spesifinen suora trombiininestäjä. Sen aktiivisuutta mitataan kromogeenisesti. Yksi antitrombiiniyksikkö (ATU) on se määrä hirudiinia, joka neutraloi yhden yksikön WHO:n 89/588 trombiinivalmistetta. Lepirudiinin spesifinen aktiivisuus on noin 16 000 ATU/mg.

Vaikutustapa ei riipu antitrombiini III:sta. Trombosyyttitekijä 4 ei estä lepirudiinia. Yksi hirudiinimolekyyli sitoutuu yhteen trombiinimolekyyliin ja salpaa siten trombiinin trombogeenisen vaikutuksen.

Tuloksena on kaikkien trombiinista riippuvaisten hyytymistestiarvojen muuttuminen, esim. aPTT-aika pitenee annoksesta riippuvalla tavalla.

Tässä valmisteyhteenvedossa esitetty tyypin 2 trombosytopeniaa koskeva tieto perustuu kahteen kliiniseen tutkimukseen, joihin osallistui yhteensä 198 Recludanilla hoidettua tyypin 2 HIT-potilasta. Indikaatiolla tyypin 2 HIT ja tromboembolinen sairaus (125 potilasta), kokonaiskuolleisuus oli noin 9% tutkimuksen aikana, kun taas amputaatioita kirjattiin 6%:lla sekä uusia tromboembolisia komplikaatioita vastaavasti 10%:lla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Lepirudiinin farmakokinetiikkaa laskimonsisäisen annostelun jälkeen voidaan parhaiten kuvata kaksitilamallilla. Jakautuminen rajoittuu oleellisesti ekstrasellulaarineseisiin ja sen alkuvaiheen puoliintumisaika on 10 minuuttia. Eliminaatio noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 1,3 tuntia terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Sekä erittyminen että metaboloituminen tapahtuvat munuaisissa ja noin 45 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Noin 35 % annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa.

Systeeminen lepirudiinin puhdistuma vähenee suhteessa glomerulaarisuodatus-nopeuteen. Naispuolisilla potilailla systeeminen puhdistuma on noin 25 % pienempi kuin miespotilailla.

Vanhuksilla lepirudiinin systeeminen puhdistuma on noin 25 % pienempi kuin nuorilla aikuisilla. Ikä yksin aiheuttaa 7 % alenemisen puhdistumassa 30 - 70 vuoden välillä. Suurin osa puhdistuman eroista nuorten potilaiden ja vanhusten välillä johtuu eroista munuaistoiminnassa. Potilailla, joilla oli terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminta, todettiin puoliintumisaikojen pidentyneen noin kahteen päivään.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Kerta-annoksia ja toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä toksisuuskokeissa hiirillä, rotilla ja apinoilla todettiin haittavaikutuksia, joita voitiin odottaa liiallisen lepirudiinin farmakodynaamisen vaikutuksen seurauksena. Apinoilla esiintyi verkkokalvon vuotoja. Lisäksi todettiin rotilla imusolmukkeissa lievää tai keskivaikeaa sinushistiosytoosia ja vähentyneitä hemosideriini-pitoisuuksia pernassa. Hirudiinin vasta-aineet, joita todettiin useilla hoidetuista apinoista, aiheuttivat lepirudiinin eliminaation puoliintumisaajan pitenemistä ja systeemisen altistuksen kasvua.

Mutageenisuus

Lepirudiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen näitä vaikutuksia tutkivissa standardikokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Mannitolia
- Natriumhydroksidia pH:n säätämiseksi (pH 7)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Refludania ei pidä sekoittaa muihin lääkkeisiin kuin ne, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä pullo ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo:

Väritön lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on bromobutyylikumitulppa, muovinen repäisysojous ja alumiinirengas.

Pakkaukset:

- Yhden injektiopullon pakkaus
- 10 injektiopullon pakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erikoisvarotoimet hävitystä ja muuta käsittelyä varten

Yleisohjeet

- Käyttöönvalmistamisen ja laimentamisen tulee tapahtua steriiliolosuhteissa.
- Liuottamiseen tulee käyttää injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Jatkolaimennukseen sopii 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuos.
- Nopeasti käyttövalmis injektioneste saadaan injisoimalla 1 ml liuotinta tyhjiöinjektiopulloon ja ravistamalla varovasti. Näin saadaan kirkas, väritön liuos alle 3 minuutissa.
- Jos injektionesteessä on samentumia tai hiukkasia, sitä ei tule käyttää.
- Käyttövalmis liuos on käytettävä heti.
- Valmiste tulee lämmittää huoneenlämpöön ennen käyttöä.
- Käyttämätön liuos on hävitettävä asianmukaisesti.
- Injektioon tulee käyttää vain polypropyleeniruiskuja.

5 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Laskimonsisäiseen bolusinjektioon tarvitaan 5 mg/ml liuos:

- Liuota yhden injektiopullon sisältö (50 mg lepirudiinia) 1 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Lopullinen 5 mg/ml:n pitoisuus saadaan siirtämällä injektioneste steriiliin kertakäyttöruiskuun (vetoisuus vähintään 10 ml) ja laimentamalla se 10 ml:ksi 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuoksella.
- Lopullinen injektioneste annostellaan potilaan painon mukaisesti (ks. kohta 4.2).

2 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Jatkuvaa laskimoinfuusiota varten tarvitaan 2 mg/ml liuos:

- Liuota kahden injektiopullon sisältö (molemmissa 50 mg lepirudiinia) kumpikin 1 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Lopullinen 2 mg/ml pitoisuus saadaan siirtämällä molemmat injektionesteet samaan steriiliin, kertakäyttöiseen perfuusioruiskuun (vetoisuus 50 ml) ja laimentamalla se edelleen 50 ml:n kokonaistilavuudeksi 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuoksella.
- Perfuusiopumpun infuusionopeus säädetään potilaan painon mukaisesti (ks. kohta 4.2).
- Perfuusioruisku on vaihdettava vähintään 12 tunnin välein infuusion aloittamisesta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/97/035/001 REFLUDAN - 50 mg - Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten - 1 injektiopullo
EU/1/97/035/002 REFLUDAN - 50 mg - Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten - 10 injektiopulloa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivä 13.03.1997

Myyntiluvan viimeisin uudistamispäivä 05.03.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tätä tuotetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavana Euroopan lääkeviraston (EMA) sivustolta <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN
LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT
EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovellettavissa.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS: 20 mg x 1 injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refludan 20 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

lepirudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 20 mg lepirudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: -mannitolia, natriumhydroksidia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo injektio-/infuusiokuiva-ainetta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Valmistetaan käyttöön lisäämällä injektiopulloon (20 mg lepirudiinia) 0,4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %). Jatkolaimennettava ennen käyttöä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Valmis liuos on käytettävä heti.

Ei saa käyttää, jos liuos on samea tai siinä on hiukkasia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätä.
Pidä pullo ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/035/003

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT BRAILLE-KIRJOITUKSENA**

Perustelut brailleen poisjättämiseksi hyväksytty

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS: 20 mg x 10 injektiopulloa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refludan 20 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

lepirudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 20 mg lepirudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: -mannitolia, natriumhydroksidia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 injektiopulloa injektio-/infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Valmistetaan käyttöön lisäämällä injektiopulloon (20 mg lepirudiinia) 0,4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %). Jatkolaimennettava ennen käyttöä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Valmis liuos on käytettävä heti.

Ei saa käyttää, jos liuos on samea tai siinä on hiukkasia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätä.
Pidä pullo ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/035/004

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT BRAILLE-KIRJOITUKSENA**

Perustelut brailleen poisjättämiseksi hyväksytty

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

INJEKTIOPULLON ETIKETTI: 20 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Refludan 20 mg Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Lepirudiini

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS: 50 mg x 1 injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Refludan 50 mg
injektio-/infuusiokuiva-aine
lepirudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 50 mg lepirudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: -mannitolia, natriumhydroksidia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 injektiopulloa injektio-/infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Valmistetaan käyttöön lisäämällä injektiopulloon (50 mg lepirudiinia) 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %). Jatkolaimennettava ennen käyttöä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Valmis liuos on käytettävä heti.
Ei saa käyttää, jos liuos on samea tai siinä on hiukkasia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätä.
Pidä pullo ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/035/001

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT BRAILLE-KIRJOITUKSENA**

Perustelut brailleen poisjättämiseksi hyväksytty

ULKOPAKKAUKSESSA JA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS: 50 mg x 10 injektiopulloa****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

**Refludan 50 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten
lepirudiini**

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 50 mg lepirudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: -mannitolia, natriumhydroksidia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 injektiopulloa injektio-/infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Valmistetaan käyttöön lisäämällä injektiopulloon (50 mg lepirudiinia) 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9%). Jatkolaimennettava ennen käyttöä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Valmis liuos on käytettävä heti.

Ei saa käyttää, jos liuos on samea tai siinä on hiukkasia.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätä.
Pidä pullo ulkopakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön valmiste on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/035/002

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT BRAILLE-KIRJOITUKSENA

Perustelut brailleen poisjättämiseksi hyväksytty

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

INJEKTIOPULLON ETIKETTI: 50 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Refludan 50 mg Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Lepirudiini

Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Refludan 20 mg Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Lepirudiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty Sinulle. Älä anna sitä muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos jokin sivuvaikutuksista tulee vakavaksi, tai jos huomaat sivuvaikutuksia, joita ei ole lueteltu tässä selosteessa, kerro siitä lääkärillesi tai farmaseutillesi.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Refludan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Refludania
3. Miten Refludania käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miten Refludania säilytetään
6. Muuta tietoa

1. MITÄ REFLUDAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Refludan on antitromboottinen lääke.

Antitromboottiset lääkkeet estävät veritulppien syntymistä (tromboosia).

Refludania käytetään antikoagulaatiohoitoon aikuispotilailla, joilla on hepariinin indusoima tyypin 2 trombosytopenia (HIT) ja tromboemolinen sairaus, joka vaatii laskimoon annettavaa antitromboottista eli veritulppien syntymistä estävää hoitoa. Tyypin 2 HIT on sairaus, joka voi kehittyä hepariinilääkityksen jälkeen. Se on tietynlainen allergia hepariinia kohtaan. Se voi aiheuttaa verihiutaleiden vähyyttä ja/tai veritulppien muodostusta verisuonissa (tromboosia).

Tämä saattaa lisäksi johtaa veritulppien kertymiseen elimiin.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT REFLUDANIA

Älä käytä Refludania

- jos olet allerginen (yliherkkä) lepirudiinille, hirudiineille tai Refludanin jollekin muulle aineelle.
- jos olet raskaana tai imetät

Ole erityisen varovainen Refludanin suhteen:

Jos sinulla on vuototaipumusta, on lääkärisi punnittava huolellisesti Refludanin riskit sen odotettua hyötyä vasten. Ilmoita lääkärillesi jos sinulla on tai on ollut jokin seuraavista:

- Äskettäin tapahtunut suuren suonen tai elimen punktio
- Suonten tai elinten poikkeavuus
- Äskeinen aivohalvaus, onnettomuus tai leikkaus
- Korkea verenpaine
- Sydämen sisäkalvon tulehdus
- Vaikea munuaissairaus
- Lisääntynyt verenvuototaipumus
- Äskeinen suuri leikkaus

- Äskeinen verenvuoto esim. aivoissa, mahassa, suolessa, silmässä, keuhkoissa)
- Selvästi havaittavat vuodon merkit
- Äskeinen aktiivinen peptinen haava
- Yli 65-vuoden ikä

Ilmoita lääkärillesi, jos sinulla on munuaisten vajaatoimintaa tai maksakirroosia (pitkälle edennyt maksavika), koska tällöin lääkäri vähentää annostusta.

Sinun tulee myös kertoa lääkärillesi, jos sinua on aiemmin hoidettu Refludanilla, hirudiineilla tai hirudiini-analogeilla.

Muiden lääkkeiden käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Veritulppia hajottavat lääkkeet tai tablettimuotoiset veritulppamuodostusta estävät lääkkeet (kumariinit) voivat lisätä verenvuotoriskiä, mikäli niitä käytetään samaan aikaan.

Raskaus ja imettäminen

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Refludania ei pidä annostella raskaana oleville eikä imettäville.

3. MITEN REFLUDANIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri määrittelee ja säätää Refludan hoitosi annostuksen ja keston yksilöllisesti voitisi, ruumiinpainosi ja eräiden laboratorioarvojen perusteella.

Jos Sinusta tuntuu, että Refludanin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Refludan annostellaan käyttökuntoon saattamisen jälkeen laskimoon injektiona ja sen jälkeen infuusiona.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikilla lääkkeillä, Refludanilla voi olla haittavaikutuksia, vaikka kaikki eivät kärsikään niistä.

Erittäin yleiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Verenvuoto

Seuraavia vuotoihin liittyviä tapahtumia on raportoitu:

Anemia tai hemoglobiinin lasku ilman selvää vuotokohtaa, mustelmat, vuoto pistoskohdista, nenäverenvuoto, verta virtsassa, ruoansulatuskanavavuoto, verenvuoto emättimestä, verenvuoto peräsuolesta, verenvuoto rintaonteloon ja sydämen ympärille leikkauksen jälkeen, verenvuoto aivoissa.

Runsas vuoto ja erityisesti kallonsisäinen vuoto saattaa olla kohtalokas. Tehostetussa markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusten seurannassa on tyyppin 2 HIT potilaista raportoitu kuolemaan johtava vuoto 1 %:lla ja kallonsisäinen vuoto 0,2 %:lla. Runsas vuoto saattaa johtaa alentuneeseen kiertävän veren tilavuuteen, alhaiseen verenpaineeseen, sokkiin ja näiden kliinisiin jälkiseurauksiin.

Harvinaiset (harvemmallakin kuin yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Allergiset ihoreaktiot (mukaan lukien ihottuma) kutina, kuumat aallot, kuume, vilunväristykset.

- Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien nokkosihottuma, hengitysvaikeudet (esim. käsittäen kouristukset), yskä, vinkuva hengitystäni, nesteen kertyminen elimistöön ja verisuonten sisäseinämiin (mukaan lukien: kasvojen, kielen, ja kurkunpään turvotus). Vaikeissa tapauksissa nämä reaktiot voivat johtaa sokkiin ja kuolemaan.
- Pistokohdan reaktiot, mukaan lukien kipu.

Jos jokin haittavaikutuksista tulee vakavaksi tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole lueteltu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. MITEN REFLUDANIA SÄILYTETÄÄN

Ei lasten ulottuville.

Älä käytä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Pidä pullo ulkopakkauksessa.

Älä käytä Refludania, jos liuos käyttökuuntoon saattamisen jälkeen on samea tai sisältää hiukkasia.

Käyttövalmis liuos on käytettävä heti.

Käyttämätön liuos on hävitettävä asianmukaisesti.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Refludan sisältää

Aktiivinen aine on lepirudiini, joka on hiivasoluista johdettu recombinantti DNA-tuote.

Muut ainesosat ovat mannitoli (E421) ja natriumhydroksidi happamuuden säätelyä varten.

Miltä Refludan näyttää ja pakkauksen sisältö

Refludan on injektio- tai infuusioliuokseen tarkoitettua valkoista jauhetta, joka toimitetaan 20 mg lepirudiinia sisältävässä pullossa. Refludan on saatavissa 1 tai 10 pullon pakkauksissa. Kaikkia pakkauuskokoja ei ehkä markkinoida.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Tätä tuotetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavana Euroopan lääkeviraston (EMA) sivustolta <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille.

Käyttöohjeet:

Yleisohjeet

- Käyttöönvalmistamisen ja laimentamisen tulee tapahtua steriiliolosuhteissa.
- Liuottamiseen tulee käyttää injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Jatkolaimennukseen sopii 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuos.
- Nopeasti käyttövalmis injektioneste saadaan injisoimalla 0,4 ml liuotinta tyhjiöinjektiopulloon ja ravistamalla varovasti. Näin saadaan kirkas, väritön liuos alle 3 minuutissa.
- Jos injektionesteessä on samentumia tai hiukkasia, sitä ei tule käyttää.
- Käyttövalmis liuos on käytettävä heti.
- Valmiste tulee lämmittää huoneenlämpöön ennen käyttöä.
- Käyttämätön liuos on hävitettävä asianmukaisesti.
- Injektioon tulee käyttää vain polypropyleeniruiskuja.

5 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Laskimonsisäiseen bolusinjektioon tarvitaan 5 mg/ml liuos:

- Liuota yhden injektiopuollon sisältö (20 mg lepirudiinia) 0,4 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Lopullinen 5 mg/ml:n pitoisuus saadaan siirtämällä injektioneste steriiliin kertakäyttöiseen ruiskuun (vetoisuus vähintään 5 ml) ja laimentamalla se 4 ml:ksi 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuoksella
- Lopullinen injektioneste annostellaan potilaan painon mukaisesti.

2 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Jatkuvaa laskimoinfuusiota varten tarvitaan 2 mg/ml liuos:

- Liuota kahden injektiopullon sisältö (molemmissa 20 mg lepirudiinia) kumpikin 0,4 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai fysiologista natriumkloridiliuosta.
- Lopullinen 2 mg/ml pitoisuus saadaan siirtämällä molemmat injektionesteet samaan steriiliin, kertakäyttöiseen perfuusiiruiskuun (vetoisuus 50 ml) ja laimentamalla se edelleen kokonaistilavuudeksi 20 ml fysiologisella natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella.
- Perfuusiopumpun infuusionopeus säädetään potilaan painon mukaisesti.
- Perfuusiiruisku on vaihdettava vähintään 12 tunnin välein infuusion aloittamisesta.

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Refludan 50 mg Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

Lepirudiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty Sinulle. Älä anna sitä muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos jokin sivuvaikutuksista tulee vakavaksi, tai jos huomaat sivuvaikutuksia, joita ei ole lueteltu tässä selosteessa, kerro siitä lääkärillesi tai farmaseutillesi.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Refludan on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Refludania
3. Miten Refludania käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miten Refludania säilytetään
6. Muuta tietoa

1. MITÄ REFLUDAN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Refludan on antitromboottinen lääke.

Antitromboottiset lääkkeet estävät veritulppien syntymistä (tromboosia).

Refludania käytetään antikoagulaatiohoitoon aikuispotilailla, joilla on hepariinin indusoima tyypin 2 trombosytopenia (HIT) ja tromboemolinen sairaus, joka vaatii laskimoon annettavaa antitromboottista eli veritulppien syntymistä estävää hoitoa. Tyypin 2 HIT on sairaus, joka voi kehittyä hepariinilääkityksen jälkeen. Se on tietynlainen allergia hepariinia kohtaan. Se voi aiheuttaa verihiutaleiden vähyyttä ja/tai veritulppien muodostusta verisuonissa (tromboosia).

Tämä saattaa lisäksi johtaa veritulppien kertymiseen elimiin.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT REFLUDANIA

Älä käytä Refludania

- jos olet allerginen (yliherkkä) lepirudiinille, hirudiineille tai Refludanin jollekin muulle aineelle.
- jos olet raskaana tai imetät

Ole erityisen varovainen Refludanin suhteen:

Jos sinulla on vuototaipumusta, on lääkärisi punnittava huolellisesti Refludanin riskit sen odotettua hyötyä vasten. Ilmoita lääkärillesi jos sinulla on tai on ollut jokin seuraavista:

- Äskettäin tapahtunut suuren suonen tai elimen punktio
- Suonten tai elinten poikkeavuus
- Äskeinen aivohalvaus, onnettomuus tai leikkaus
- Korkea verenpaine
- Sydämen sisäkalvon tulehdus
- Vaikea munuaissairaus
- Lisääntynyt verenvuototaipumus
- Äskeinen suuri leikkaus

- Äskeinen verenvuoto esim. aivoissa, mahassa, suolessa, silmässä, keuhkoissa)
- Selvästi havaittavat vuodon merkit
- Äskeinen aktiivinen peptinen haava
- Yli 65-vuoden ikä
-

Ilmoita lääkärillesi, jos sinulla on munuaisten vajaatoimintaa tai maksakirroosia (pitkälle edennyt maksavika), koska tällöin lääkäri vähentää annostusta.

Sinun tulee myös kertoa lääkärillesi, jos sinua on aiemmin hoidettu Refludanilla, hirudiineilla tai hirudiini-analogeilla.

Muiden lääkkeiden käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Veritulppia hajottavat lääkkeet tai tablettimuotoiset veritulppamuodostusta estävät lääkkeet (kumariinit) voivat lisätä verenvuotoriskiä, mikäli niitä käytetään samaan aikaan.

Raskaus ja imettäminen

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Refludania ei pidä annostella raskaana oleville eikä imettäville.

3. MITEN REFLUDANIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri määrittelee ja säätää Refludan hoitosi annostuksen ja keston yksilöllisesti voitisi, ruumiinpainosi ja eräiden laboratorioarvojen perusteella.

Jos Sinusta tuntuu, että Refludanin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärillesi tai apteekkiin.

Refludan annostellaan käyttökuntoon saattamisen jälkeen laskimoon injektiona ja sen jälkeen infuusiona.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikilla lääkkeillä, Refludanilla voi olla haittavaikutuksia, vaikka kaikki eivät kärsikään niistä.

Erittäin yleiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Verenvuoto

Seuraavia vuotoihin liittyviä tapahtumia on raportoitu:

Anemia tai hemoglobiinin lasku ilman selvää vuotokohtaa, mustelmat, vuoto pistoskohdista, nenäverenvuoto, verta virtsassa, ruoansulatuskanavavuoto, verenvuoto emättimestä, verenvuoto peräsuolesta, verenvuoto rintaonteloon ja sydämen ympärille leikkauksen jälkeen, verenvuoto aivoissa.

Runsas vuoto ja erityisesti kallonsisäinen vuoto saattaa olla kohtalokas. Tehostetussa markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusten seurannassa on tyyppin 2 HIT potilaista raportoitu kuolemaan johtava vuoto 1 %:lla ja kallonsisäinen vuoto 0,2 %:lla. Runsas vuoto saattaa johtaa alentuneeseen kiertävän veren tilavuuteen, alhaiseen verenpaineeseen, sokkiin ja näiden kliinisiin jälkiseurauksiin. Harvinaiset (harvemmallakin kuin yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Allergiset ihoreaktiot (mukaan lukien ihottuma) kutina, kuume, vilunväristykset.
- Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien nokkosihottuma, hengitysvaikeudet (esim. käsittäen kouristukset), yskä, vinkuva hengitystäni, nesteen kertyminen elimistöön ja verisuonten

sisäseinämiin (mukaan lukien: kasvojen, kielen, ja kurkunpään turvotus). Vaikeissa tapauksissa nämä reaktiot voivat johtaa sokkiin ja kuolemaan.

- Pistokohdan reaktiot, mukaan lukien kipu.

Jos jokin haittavaikutuksista tulee vakavaksi tai havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole lueteltu tässä pakkausselosteessa, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. MITEN REFLUDANIA SÄILYTETÄÄN

Ei lasten ulottuville.

Älä käytä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Pidä pullo ulkopakkauksessa.

Älä käytä Refludania, jos liuos käyttökuntoon saattamisen jälkeen on samea tai sisältää hiukkasia.

Käyttövalmis liuos on käytettävä heti.

Käyttämätön liuos on hävitettävä asianmukaisesti.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Refludan sisältää

Aktiivinen aine on lepirudiini, joka on hiivasoluista johdettu recombinantti DNA-tuote.

Muut ainesosat ovat mannitoli (E421) ja natriumhydroksidi happamuuden säätelyä varten.

Miltä Refludan näyttää ja pakkauksen sisältö

Refludan on injektio- tai infuusioliuokseen tarkoitettua valkoista jauhetta, joka toimitetaan 50 mg lepirudiinia sisältävässä pullossa. Refludan on saatavissa 1 tai 10 pullon pakkauksissa. Kaikkia pakkauuskokoja ei ehkä markkinoida.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

Tätä tuotetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavana Euroopan lääkeviraston (EMA) sivustolta <http://www.ema.europa.eu>

<-----
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille.

Käyttöohjeet:

Yleisohjeet

- Käyttöönvalmistamisen ja laimentamisen tulee tapahtua steriiliolosuhteissa.
- Liuottamiseen tulee käyttää injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Jatkolaimennukseen sopii 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuos.
- Nopeasti käyttövalmis injektioneste saadaan injisoimalla 1 ml liuotinta tyhjiöinjektiopulloon ja ravistamalla varovasti. Näin saadaan kirkas, väritön liuos alle 3 minuutissa.
- Jos injektionesteessä on samentumia tai hiukkasia, sitä ei tule käyttää.
- Käyttövalmis liuos on käytettävä heti.
- Valmiste tulee lämmittää huoneenlämpöön ennen käyttöä.
- Käyttämätön liuos on hävitettävä asianmukaisesti.
- Injektioon tulee käyttää vain polypropyleeniruiskuja.

5 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Laskimonsisäiseen bolusinjektioon tarvitaan 5 mg/ml liuos:

- Liuota yhden injektiopuollon sisältö (50 mg lepirudiinia) 1 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %).
- Lopullinen 5 mg/ml:n pitoisuus saadaan siirtämällä injektioneste steriiliin kertakäyttöiseen ruiskuun (vetoisuus vähintään 10 ml) ja laimentamalla se 10 ml:ksi 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (0,9 %) tai 5 % glukoosiliuoksella
- Lopullinen injektioneste annostellaan potilaan painon mukaisesti.

2 mg/ml Refludan-liuoksen valmistus

Jatkuvaa laskimoinfuusiota varten tarvitaan 2 mg/ml liuos:

- Liuota kahden injektiopullon sisältö (molemmissa 50 mg lepirudiinia) kumpikin 1 ml:aan joko injektionesteisiin käytettävää vettä tai fysiologista natriumkloridiliuosta.
- Lopullinen 2 mg/ml pitoisuus saadaan siirtämällä molemmat injektionesteet samaan steriiliin, kertakäyttöiseen perfuusiiruiskuun (vetoisuus 50 ml) ja laimentamalla se edelleen kokonaistilavuudeksi 50 ml fysiologisella natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella.
- Perfuusiopumpun infuusionopeus säädetään potilaan painon mukaisesti.
- Perfuusiiruisku on vaihdettava vähintään 12 tunnin välein infuusion aloittamisesta.