

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Refludan, 20 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 20 mg de lépirudine.

(La lépirudine est un produit ADN recombinant dérivé de cellules de levure)

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à presque blanche.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

Le diagnostic devrait être confirmé par le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine (HIPAA = Heparin Induced Platelet Activation Assay) ou un test équivalent.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Refludan devrait être débuté sous le contrôle d'un médecin ayant une expérience des troubles de l'hémostase.

#### Posologie initiale

Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une TIH de type II et de maladie thrombo-embolique :

- 0,4 mg/kg de poids corporel en bolus intraveineux,
- suivi de 0,15 mg/kg de poids corporel/heure en perfusion intraveineuse continue pendant 2 à 10 jours, voire plus si l'état clinique du patient le nécessite.

La posologie dépend du poids corporel du patient jusqu'à 110 kg. Chez les patients pesant plus de 110 kg, la posologie ne doit pas dépasser celle calculée pour les patients pesant 110 kg (voir aussi tableaux 2 et 3 ci-après).

#### Surveillance du traitement par Refludan et modification du schéma posologique

#### Recommandations standard

##### *Surveillance :*

- En général, la posologie (c'est-à-dire la vitesse de perfusion) doit être ajustée en fonction du temps de céphaline activé (TCA).
- La première détermination du TCA doit être faite 4 heures après l'instauration du traitement par Refludan.

- Le TCA doit être contrôlé au moins une fois par jour. Des déterminations plus fréquentes peuvent s'avérer nécessaires, par exemple chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou un risque accru d'hémorragie.
- Valeurs cibles (fourchette thérapeutique) du TCA :
  - sur un automate de coagulation en utilisant « l'Actine FS » ou la « Néothromtine », le TCA du patient doit se situer entre 1,5 et 3 fois celui du témoin;
  - avec les autres réactifs, la limite supérieure de la fourchette thérapeutique du TCA doit être ramenée à 2,5 fois le temps du témoin;
  - pour fixer des limites exactes et spécifiques pour le TCA, il est recommandé d'étalonner l'appareillage et le réactif du laboratoire en analysant un échantillon de plasma humain standardisé additionné de 0,15 µg/ml de lépirudine (limite inférieure), puis de 1,5 µg/ml de lépirudine (limite supérieure).

*Modification du schéma posologique :*

- Toute valeur du TCA se trouvant en dehors de la fourchette thérapeutique doit être immédiatement confirmée avant d'envisager une modification posologique, sauf si l'état clinique du patient nécessite une action immédiate.
- Si la nouvelle valeur du TCA est au-dessus de la limite supérieure de la fourchette thérapeutique, la perfusion doit être interrompue pendant 2 heures. Après cette interruption, la perfusion doit être reprise à un débit réduit de moitié (aucun bolus intraveineux supplémentaire ne doit être injecté). Le TCA doit ensuite être recontréolé 4 heures plus tard.
- Si la nouvelle valeur du TCA est au-dessous de la limite inférieure de la fenêtre thérapeutique, la vitesse de perfusion doit être augmentée de 20 %, puis le TCA recontréolé 4 heures plus tard.
- En général, un débit de perfusion de 0,21 mg/kg/heure ne doit pas être dépassé sans recherche des anomalies de la coagulation qui pourraient empêcher d'obtenir une réponse du TCA appropriée.

Recommandations d'emploi lorsque le relais par un traitement anticoagulant oral est envisagé

S'il est prévu de passer du traitement par Refludan à un traitement anticoagulant oral par des dérivés coumariniques (avitaminés K), les recommandations sont les suivantes : l'initiation d'un traitement anticoagulant par un dérivé coumarinique ne devrait être envisagée qu'après normalisation du taux des plaquettes. Le traitement sera initié d'emblée avec la dose d'entretien envisagée, sans administration d'une dose de charge. Le traitement anticoagulant parentéral sera poursuivi pendant 4 à 5 jours afin d'éviter la survenue d'effets prothrombotiques lors de l'initiation du traitement (voir notice d'information des anticoagulants oraux) et son arrêt sera possible lorsque l'International Normalised Ratio (INR) (ou Rapport international normalisé) sera stabilisé au seuil d'anticoagulation désiré.

Recommandations d'emploi en cas d'insuffisance rénale :

Comme la lépirudine est excrétée et métabolisée en quasi-totalité par le rein (voir également la rubrique 5.2), il est nécessaire de connaître l'état de la fonction rénale du patient avant de débuter l'administration du produit. En effet, en cas d'insuffisance rénale, un surdosage relatif pourrait survenir même si Refludan est administré selon le schéma posologique standard. Il convient, par conséquent, de réduire la dose administrée en bolus I.V. et la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale avérée ou suspectée (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou créatininémie supérieure à 15 mg/l [133 µmol/l]).

Dans les essais cliniques, Refludan n'était pas administré dans un but thérapeutique à des patients présentant une TIH de type II et une insuffisance rénale notable. Les recommandations posologiques suivantes sont basées sur les résultats d'études réalisées après une administration unique chez un petit nombre d'insuffisants rénaux et ne sont donc qu'indicatives.

Dans la mesure du possible, il convient d'ajuster la posologie en fonction de la clairance de la créatinine déterminée par une méthode fiable (dans un échantillon d'urine des 24 heures). Dans tous les autres cas, les ajustements posologiques seront basés sur la créatininémie.

Dans tous les cas, le bolus d'attaque doit être réduit à 0,2 mg/kg de poids corporel.

La vitesse de perfusion doit être réduite selon les indications données dans le tableau 1. Une surveillance plus fréquente du TCA est obligatoire.

Tableau 1 : réduction de la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie (mg/l [ $\mu$ mol/l])	Débit de perfusion ajusté (% de la dose initiale)
45 à 60	16 à 20 (141-177)	50 %
30 à 44	21 à 30 (178-265)	30 %
15 à 29	31 à 60 (266-530)	15 %
inférieure à 15*	supérieure à 60* (530)	éviter ou arrêter la perfusion*

- Chez les patients hémodialysés ou en cas d'insuffisance rénale aiguë (clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min ou créatininémie supérieure à 60 mg/l [530  $\mu$ mol/l]), il est nécessaire d'éviter ou d'arrêter la perfusion de Refludan.

Si le TCA a chuté au-dessous de la limite inférieure de la fourchette thérapeutique (voir fourchette thérapeutique sous la rubrique "Surveillance") et seulement dans ce cas, on peut envisager d'injecter des bolus intraveineux supplémentaires de 0,1 mg/kg de poids corporel tous les deux jours.

### **Mode d'administration**

Reconstituer la solution comme il est indiqué en rubrique 6.6.

#### **Bolus intraveineux initial :**

Le bolus intraveineux est préparé avec une solution dosée à 5 mg/ml.  
L'injection intraveineuse doit être faite lentement.

Tableau 2 : exemples de volume standard à injecter en fonction du poids corporel.

Poids corporel (kg)	Volume à injecter (ml)	
	pour une posologie de 0,4 mg/kg de poids corporel	pour une posologie de 0,2 mg/kg de poids corporel
50	4	2
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8	4
$\geq 110$	8,8	4,4

#### **Perfusion intraveineuse :**

La perfusion intraveineuse est préparée avec une solution dosée à 2 mg/ml.  
La vitesse (ml/h) de la seringue électrique doit être réglée en fonction du poids corporel.

Tableau 3 : exemples de débit de perfusion standard en fonction du poids corporel.

Poids corporel (kg)	Débit de perfusion (ml/h)	
	pour une posologie de 0,15 mg/kg de poids corporel /h	pour une posologie de 0,1 mg/kg de poids corporel /h
50	3,8	2,5
60	4,5	3
70	5,3	3,5
80	6	4
90	6,8	4,5
100	7,5	5
≥110	8,3	5,5

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la lépirudine, aux hirudines ou à l'un des excipients.
- Femme enceinte ou qui allaite (voir rubrique 4.6).

S'il existe une hémorragie en cours ou une tendance hémorragique, il n'est généralement pas recommandé d'administrer Refludan. Le médecin traitant doit soigneusement évaluer le risque associé à l'administration de Refludan par rapport au bénéfice escompté, en tenant compte des mesures possibles pour contrôler l'hémorragie.

Sont particulièrement concernées les situations suivantes où le risque hémorragique est accru:

- ponction de gros vaisseaux ou biopsie d'organe récentes,
- présence d'anomalies vasculaires ou organiques,
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, ischémique ou hémorragique, ou de chirurgie intracrânienne,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- endocardite bactérienne,
- insuffisance rénale à un stade avancé,
- diathèse hémorragique,
- intervention chirurgicale majeure récente,
- hémorragie récente (par exemple : intracrânienne, gastro-intestinale, intraoculaire, pulmonaire),
- signes hémorragiques manifestes,
- poussée évolutive récente d'ulcère gastroduodénal,
- âge > 65 ans.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- Anaphylaxie : Refludan peut être à l'origine de réactions allergiques de type anaphylaxie ou choc (voir le chapitre 4.8). Des réactions anaphylactiques d'évolution fatale ont été rapportées lors d'une ré-exposition au Refludan. Aussi, avant toute ré-exposition au Refludan, une autre alternative thérapeutique devra avoir été envisagée et discutée. Ces réactions étant de type immunologique, les patients précédemment traités par l'hirudine ou un analogue de l'hirudine devront être considérés comme des patients à risque. Le traitement par REFLUDAN ne devra être initié que dans une structure disposant d'une assistance médicale permettant de traiter un choc anaphylactique.
- Les patients doivent être informés qu'ils ont été traités par REFLUDAN.
- En cas d'insuffisance rénale, un surdosage relatif peut survenir, même si Refludan est administré selon le schéma posologique standard. Aussi, le médecin traitant doit évaluer soigneusement le risque associé à l'administration par rapport au bénéfice escompté. Il peut s'avérer nécessaire d'exclure les insuffisants rénaux du traitement par lépirudine. Il convient de réduire la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale avérée ou suspectée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

- Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de la lépirudine chez des patients présentant une insuffisance hépatique significative. Une cirrhose du foie peut également affecter l'excrétion rénale de la lépirudine. Des lésions hépatiques graves (ex. cirrhose du foie) peuvent potentialiser l'effet anticoagulant de la lépirudine suite à des troubles de coagulation dûs à une production réduite des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants.
- La formation d'anticorps anti-hirudine a été observée chez environ 40 % des patients atteints de TIH de type II et a surtout été rapportée lorsque la durée du traitement dépassait 5 jours. Cela peut se traduire par la potentialisation de l'effet anticoagulant de la lépirudine, due peut-être à un retard dans l'élimination rénale des complexes actifs lépirudine-antihirudine. C'est pourquoi il est également nécessaire de surveiller étroitement le TCA lors d'un traitement prolongé. Aucun cas de neutralisation de la lépirudine ou de réaction allergique n'a été constaté lorsque les résultats de la recherche des anticorps étaient positifs.
- L'expérience concernant l'association aux agents thrombolytiques chez les patients atteints de TIH de type II est très restreinte. En raison du risque considérablement élevé d'hémorragie grave dans cette situation, la posologie de Refludan doit être très nettement réduite. La posologie optimale de Refludan n'est pas connue dans ces circonstances.
- Usage pédiatrique : La tolérance et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été démontrées.
- Patient âgé : Les patients d'un âge avancé présentent un risque accru de complications hémorragiques avec les anticoagulants. Une insuffisance rénale potentielle chez le sujet âgé doit être prise en compte en établissant la posologie. Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est fait chez le sujet âgé. Ces ajustements sont basés sur la fonction rénale, le poids et le TCA (voir rubrique 4.2).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Les interactions n'ont pas été étudiées spécifiquement.

L'administration concomitante d'agents thrombolytiques (comme le rt-PA ou la streptokinase) est susceptible de :

- majorer le risque de complications hémorragiques ;
- potentialiser considérablement l'allongement du TCA induit par Refludan.

Un traitement concomitant par des dérivés coumariniques (antivitamines K) ainsi que par des médicaments qui affectent la fonction plaquettaire peuvent également accroître le risque de saignement.

L'utilisation concomitante :

- d'agents anti-agrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique, comme la ticlopidine ou le clopidogrel
- d'antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine GpIIb/IIIa comme l'eptifibatide, le tirofiban ou l'abciximab
- d'autres inhibiteurs de la thrombine comme les héparines de bas poids moléculaire n'a pas été évalué.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

La tolérance de Refludan chez la femme enceinte ou qui allaite n'a pas été établie.

Au cours d'une étude d'embryo-foeto-toxicité réalisée selon les procédures standard, il a été observé une réduction du taux de survie des petits et des mères.

On ne dispose actuellement d'aucune information sur l'utilisation de Refludan pendant l'allaitement.

Par conséquent, Refludan ne doit pas être administré à la femme enceinte ou qui allaite.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Non pertinent.

#### 4.8 Effets indésirables

La majorité des effets indésirables constatés par les patients traités par Refludan était généralement liée à un saignement ( $> 1/10$ ). Les cas de saignements menaçant le pronostic vital (incluant les saignements intracrâniens) ont été peu fréquents ( $> 1/1000, < 1/100$ ) chez les patients avec un syndrome coronaire aigu inclus dans les études cliniques. Lors de la surveillance post-marketing intensifiée, dans la TIH de type II, il a été rapporté des saignements fatals chez 1 % des patients et des saignements intracrâniens chez 0,2 % des patients.

Les effets indésirables rapportés pour le Refludan sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Très fréquent ( $> 1/10$ ) ; Fréquent ( $> 1/100, < 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $> 1/1\,000, < 1/100$ ) ; Rare ( $> 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) ; Très rare ( $< 1/10\,000$ )		
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Rare
<b>Troubles du système immunitaire</b>		Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes
<b>Troubles vasculaires</b>	Anémie ou baisse du taux d'hémoglobine sans cause de saignement manifeste Hématome Saignement au niveau des sites de ponction Epistaxis Hématurie Saignement gastrointestinal Saignement vaginal Saignement rectal Hémorragie pulmonaire Hémothorax postopératoire Hémopéricarde Saignement intracrânien	Bouffées de chaleur Choc, y compris un choc fatal
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		Toux Stridor Dyspnée
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		Réactions allergiques cutanées (y compris les éruptions cutanées) Prurit Urticaire Angio-oedème (dont : œdème facial, œdème lingual, œdème laryngé)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fièvre Frissons Réactions au point d'injection, y compris douleur

#### 4.9 Surdosage

Un surdosage est susceptible de majorer le risque hémorragique.

On ne dispose actuellement d'aucun antidote spécifique de la lépirudine. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital et de suspicion de concentrations plasmatiques excessives de lépirudine, les recommandations suivantes doivent être suivies :

- ARRETER immédiatement l'administration de Refludan,

- déterminer le TCA et les autres paramètres de la coagulation, si approprié
- doser l'hémoglobine et préparer une transfusion sanguine,
- adopter les mesures actuellement préconisées en cas d'état de choc.

Des comptes rendus de cas et des données obtenues *in vitro* suggèrent par ailleurs qu'une hémodialyse ou une hémodialyse (avec une membrane de dialyse à haut flux ayant une limite de filtration de 50 000 Dalton) peuvent être utiles dans cette situation.

Les résultats d'études réalisées chez le porc ont montré que l'administration de facteur de Von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de poids corporel) réduit significativement le temps de saignement.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmaco-thérapeutique : Agent antithrombotique – inhibiteur direct de la thrombine, code ATC : B01 AE02.

La lépirudine ([Leu1, Thr2]-63-désulfohirudine) est une hirudine recombinante dérivée de cellules de levure. Ce polypeptide, composé de 65 acides aminés, a un poids moléculaire de 6 979,5 Daltons. L'hirudine naturelle est produite à l'état de traces par la sangsue *Hirudo medicinalis* sous forme d'une famille d'isopolypeptides ayant un haut degré d'homologie.

La lépirudine est un inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine. Son activité se mesure par une méthode chromogénique. Une unité antithrombine (UAT) est la quantité d'hirudine nécessaire pour neutraliser une unité de la préparation de thrombine n° 89/588 de l'OMS. L'activité spécifique de la lépirudine est d'environ 16 000 UAT/mg.

Son mode d'action est indépendant de l'antithrombine III. Le facteur plaquettaire 4 n'inhibe pas la lépirudine. Une molécule d'hirudine se lie à une molécule de thrombine, inhibant ainsi l'activité thrombogénique de cette dernière.

De ce fait, tous les tests de coagulation thrombine-dépendants sont modifiés ; par exemple, le TCA s'allonge de façon dose-dépendante.

Les informations cliniques à propos des TIH de type II présentées dans ce RCP reposent sur les données de deux essais cliniques prospectifs qui ont inclus un total de 198 patients atteints de TIH de type II traités par Refludan. Dans l'indication TIH de type II avec maladie thrombo-embolique (125 patients), la mortalité totale pendant la durée de l'étude a été approximativement de 9 % alors que des amputations et de nouvelles complications thrombo-emboliques ont été notées respectivement dans 6 et 10 % des cas.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques de la lépirudine administrée par voie intraveineuse sont bien décrites par un modèle bicompartimental. Sa distribution est essentiellement limitée au compartiment extracellulaire et se caractérise par une demi-vie initiale d'environ 10 minutes. L'élimination se fait selon une courbe d'ordre 1, la demi-vie d'élimination terminale étant voisine de 1,3 heure chez le volontaire sain jeune.

L'excrétion et le métabolisme de la lépirudine se déroulent tous deux dans le rein et environ 45 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines. Environ 35 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée.

La clairance systémique de la lépirudine diminue proportionnellement au taux de filtration glomérulaire. Chez la femme, la clairance systémique est inférieure d'environ 25 % à celle observée chez l'homme.

Chez le patient âgé, la clairance systémique de la lépirudine est d'environ 25 % inférieure à celle observée chez le patient plus jeune. L'âge seul est responsable d'une réduction de 7 % de la clairance entre 30 et 70 ans. L'essentiel de la différence de clairance entre les patients jeunes et âgés est dû aux modifications de la fonction rénale. Chez le patient atteint d'insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie d'élimination est prolongée à 2 jours environ.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

#### Toxicité générale

Les études réalisées en administration unique ou réitérée chez la souris, le rat et le singe ont mis en évidence les effets secondaires attendus d'un effet pharmacodynamique trop intense de la lépirudine. Chez le singe sont survenues des hémorragies rétiniennes. De plus, chez le rat, il a été observé une histiocytose sinusale légère à modérée au niveau des ganglions régionaux et une diminution des dépôts d'hémosidérine dans la rate. La formation d'anticorps dirigés contre l'hirudine, apparus chez plusieurs des singes traités, a entraîné un allongement de la demi-vie terminale de la lépirudine et une augmentation de l'exposition systémique à celle-ci.

#### Potentiel mutagène

Les tests standard de clastogenèse ou de mutagenèse n'ont fait apparaître aucun effet mutagène ou clastogène de la lépirudine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol, hydroxyde de sodium pour ajustement du pH à 7.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution : utiliser immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

According to the Standard terms, cap = opercule en français, but you should check if what you called cap correspond to the definition given in the standard terms in English version. It might be acceptable to translate "cap" by capuchin in some cases.

*Flacon pour préparations injectables:*

Flacon en verre incolore (verre de type I), fermé par un bouchon pour perfusion en caoutchouc bromobutyl avec un opercule ou capuchon de type flip-off en plastique et un opercule en aluminium.

*Présentations:*

- boîte de 1 flacon
- boîte de 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions d'emploi particulières pour l'élimination et toute autre manipulation**

### Recommandations générales

- La reconstitution et la dilution ultérieure doivent être effectuées en conditions stériles.
- Pour la reconstitution, de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être utilisées.
- pour la dilution ultérieure des solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % conviennent.
- Pour réaliser une reconstitution rapide et complète, injecter 0,4 ml de diluant dans le flacon sous vide et agiter doucement. Après reconstitution, une solution limpide et incolore est habituellement obtenue en moins de 3 minutes.
- Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules.
- La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.
- La solution doit être amenée à température ambiante avant d'être administrée.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- L'injection ne doit être réalisée qu'au moyen de seringues en polypropylène.

### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 5 mg/ml

Pour une injection en bolus intraveineux, une solution à une concentration de 5 mg/ml est nécessaire:

- reconstituer le contenu d'un flacon (20 mg de lépirudine) en y ajoutant 0,4 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- la concentration finale de 5 mg/ml est obtenue en transférant cette solution dans une seringue stérile à usage unique (d'une capacité d'au moins 5 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 4 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % ;
- La solution finale est administrée en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 2 mg/ml

Pour une perfusion intraveineuse continue, une solution à une concentration de 2 mg/ml est nécessaire.:

- reconstituer le contenu de deux flacons (contenant chacun 20 mg de lépirudine) en ajoutant 0,4 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans chacun d'eux ;
- la concentration finale de 5 mg/ml est obtenue en transférant dans une seringue stérile de ou du perfuseur à usage unique (d'une capacité de 50 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 20 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %
- le débit du perfuseur électrique est réglé sur la base du poids corporel (voir rubrique 4.2) ;
- La seringue du ? perfuseur doit être changée au moins toutes les 12 heures après le début de la perfusion.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/97/035/003	REFLUDAN – 20 mg –Poudre pour solution injectable ou pour perfusion – 1 flacon
EU/1/97/035/004	REFLUDAN – 20 mg – Poudre pour solution injectable ou pour perfusion – 10 flacons

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 13-03-1997

Date du dernier renouvellement : 05-03-2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site Web de l'EMEA (European Medicines Agency) à l'adresse <http://www.emea.europa.eu>

**Idem pour l'autre dosage**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Refludan, 50 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 50 mg de lépirudine.

(La lépirudine est un produit ADN recombinant dérivé de cellules de levure)

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à presque blanche.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.2 Indications thérapeutiques**

Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

Le diagnostic devrait être confirmé par le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine (HIPAA = Heparin Induced Platelet Activation Assay) ou un test équivalent.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Refludan devrait être débuté sous le contrôle d'un médecin ayant une expérience des troubles de l'hémostase.

#### Posologie initiale

Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une TIH de type II et de maladie thrombo-embolique :

- 0,4 mg/kg de poids corporel en bolus intraveineux,
- suivi de 0,15 mg/kg de poids corporel/heure en perfusion intraveineuse continue pendant 2 à 10 jours, voire plus si l'état clinique du patient le nécessite.

La posologie dépend du poids corporel du patient jusqu'à 110 kg. Chez les patients pesant plus de 110 kg, la posologie ne doit pas dépasser celle calculée pour les patients pesant 110 kg (voir aussi tableaux 2 et 3 ci-après).

#### Surveillance du traitement par Refludan et modification du schéma posologique

#### Recommandations standard

##### *Surveillance :*

- En général, la posologie (c'est-à-dire la vitesse de perfusion) doit être ajustée en fonction du temps de céphaline activé (TCA).
- La première détermination du TCA doit être faite 4 heures après l'instauration du traitement par Refludan.

- Le TCA doit être contrôlé au moins une fois par jour. Des déterminations plus fréquentes peuvent s'avérer nécessaires, par exemple chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou un risque accru d'hémorragie.
- Valeurs cibles (fourchette thérapeutique) du TCA :
  - sur un automate de coagulation en utilisant « l'Actine FS » ou la « Néothromtine », le TCA du patient doit se situer entre 1,5 et 3 fois celui du témoin;
  - avec les autres réactifs, la limite supérieure de la fourchette thérapeutique du TCA doit être ramenée à 2,5 fois le temps du témoin;
  - pour fixer des limites exactes et spécifiques pour le TCA, il est recommandé d'étalonner l'appareillage et le réactif du laboratoire en analysant un échantillon de plasma humain standardisé additionné de 0,15 µg/ml de lépirudine (limite inférieure), puis de 1,5 µg/ml de lépirudine (limite supérieure).

*Modification du schéma posologique :*

- Toute valeur du TCA se trouvant en dehors de la fourchette thérapeutique doit être immédiatement confirmée avant d'envisager une modification posologique, sauf si l'état clinique du patient nécessite une action immédiate.
- Si la nouvelle valeur du TCA est au-dessus de la limite supérieure de la fourchette thérapeutique, la perfusion doit être interrompue pendant 2 heures. Après cette interruption, la perfusion doit être reprise à un débit réduit de moitié (aucun bolus intraveineux supplémentaire ne doit être injecté). Le TCA doit ensuite être recontréolé 4 heures plus tard.
- Si la nouvelle valeur du TCA est au-dessous de la limite inférieure de la fenêtre thérapeutique, la vitesse de perfusion doit être augmentée de 20 %, puis le TCA recontréolé 4 heures plus tard.
- En général, un débit de perfusion de 0,21 mg/kg/heure ne doit pas être dépassé sans recherche des anomalies de la coagulation qui pourraient empêcher d'obtenir une réponse du TCA appropriée.

Recommandations d'emploi lorsque le relais par un traitement anticoagulant oral est envisagé

S'il est prévu de passer du traitement par Refludan à un traitement anticoagulant oral par des dérivés coumariniques (avitaminines K), les recommandations sont les suivantes : l'initiation d'un traitement anticoagulant par un dérivé coumarinique ne devrait être envisagée qu'après normalisation du taux des plaquettes. Le traitement sera initié d'emblée avec la dose d'entretien envisagée, sans administration d'une dose de charge. Le traitement anticoagulant parentéral sera poursuivi pendant 4 à 5 jours afin d'éviter la survenue d'effets prothrombotiques lors de l'initiation du traitement (voir notice d'information des anticoagulants oraux) et son arrêt sera possible lorsque l'International Normalised Ratio (INR) (ou Rapport international normalisé) sera stabilisé au seuil d'anticoagulation désiré.

Recommandations d'emploi en cas d'insuffisance rénale :

Comme la lépirudine est excrétée et métabolisée en quasi-totalité par le rein (voir également la rubrique 5.2), il est nécessaire de connaître l'état de la fonction rénale du patient avant de débuter l'administration du produit. En effet, en cas d'insuffisance rénale, un surdosage relatif pourrait survenir même si Refludan est administré selon le schéma posologique standard. Il convient, par conséquent, de réduire la dose administrée en bolus I.V. et la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale avérée ou suspectée (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou créatininémie supérieure à 15 mg/l [133 µmol/l]).

Dans les essais cliniques, Refludan n'était pas administré dans un but thérapeutique à des patients présentant une TIH de type II et une insuffisance rénale notable. Les recommandations posologiques suivantes sont basées sur les résultats d'études réalisées après une administration unique chez un petit nombre d'insuffisants rénaux et ne sont donc qu'indicatives.

Dans la mesure du possible, il convient d'ajuster la posologie en fonction de la clairance de la créatinine déterminée par une méthode fiable (dans un échantillon d'urine des 24 heures). Dans tous les autres cas, les ajustements posologiques seront basés sur la créatininémie.

Dans tous les cas, le bolus d'attaque doit être réduit à 0,2 mg/kg de poids corporel.

La vitesse de perfusion doit être réduite selon les indications données dans le tableau 1. Une surveillance plus fréquente du TCA est obligatoire.

Tableau 1 : réduction de la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie (mg/l [ $\mu$ mol/l])	Débit de perfusion ajusté (% de la dose initiale)
45 à 60	16 à 20 (141-177)	50 %
30 à 44	21 à 30 (178-265)	30 %
15 à 29	31 à 60 (266-530)	15 %
inférieure à 15*	supérieure à 60* (530)	éviter ou arrêter la perfusion*

- Chez les patients hémodialysés ou en cas d'insuffisance rénale aiguë (clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min ou créatininémie supérieure à 60 mg/l [530  $\mu$ mol/l]), il est nécessaire d'éviter ou d'arrêter la perfusion de Refludan.

Si le TCA a chuté au-dessous de la limite inférieure de la fourchette thérapeutique (voir fourchette thérapeutique sous la rubrique "Surveillance") et seulement dans ce cas, on peut envisager d'injecter des bolus intraveineux supplémentaires de 0,1 mg/kg de poids corporel tous les deux jours.

### **Mode d'administration**

Reconstituer la solution comme il est indiqué en rubrique 6.6.

#### **Bolus intraveineux initial :**

Le bolus intraveineux est préparé avec une solution dosée à 5 mg/ml.  
L'injection intraveineuse doit être faite lentement.

Tableau 2 : exemples de volume standard à injecter en fonction du poids corporel.

Poids corporel (kg)	Volume à injecter (ml)	
	pour une posologie de 0,4 mg/kg de poids corporel	pour une posologie de 0,2 mg/kg de poids corporel
50	4	2
60	4,8	2,4
70	5,6	2,8
80	6,4	3,2
90	7,2	3,6
100	8	4
$\geq 110$	8,8	4,4

#### **Perfusion intraveineuse :**

La perfusion intraveineuse est préparée avec une solution dosée à 2 mg/ml.  
La vitesse (ml/h) de la seringue électrique doit être réglée en fonction du poids corporel.

Tableau 3 : exemples de débit de perfusion standard en fonction du poids corporel.

Poids corporel (kg)	Débit de perfusion (ml/h)	
	pour une posologie de 0,15 mg/kg de poids corporel /h	pour une posologie de 0,1 mg/kg de poids corporel /h
50	3,8	2,5
60	4,5	3
70	5,3	3,5
80	6	4
90	6,8	4,5
100	7,5	5
≥110	8,3	5,5

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la lépirudine, aux hirudines ou à l'un des excipients.
- Femme enceinte ou qui allaite (voir rubrique 4.6).

S'il existe une hémorragie en cours ou une tendance hémorragique, il n'est généralement pas recommandé d'administrer Refludan. Le médecin traitant doit soigneusement évaluer le risque associé à l'administration de Refludan par rapport au bénéfice escompté, en tenant compte des mesures possibles pour contrôler l'hémorragie.

Sont particulièrement concernées les situations suivantes où le risque hémorragique est accru:

- ponction de gros vaisseaux ou biopsie d'organe récentes,
- présence d'anomalies vasculaires ou organiques,
- antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, ischémique ou hémorragique, ou de chirurgie intracrânienne,
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- endocardite bactérienne,
- insuffisance rénale à un stade avancé,
- diathèse hémorragique,
- intervention chirurgicale majeure récente,
- hémorragie récente (par exemple : intracrânienne, gastro-intestinale, intraoculaire, pulmonaire),
- signes hémorragiques manifestes,
- poussée évolutive récente d'ulcère gastroduodénal,
- âge > 65 ans.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- Anaphylaxie : Refludan peut être à l'origine de réactions allergiques de type anaphylaxie ou choc (voir le chapitre 4.8). Des réactions anaphylactiques d'évolution fatale ont été rapportées lors d'une ré-exposition au Refludan. Aussi, avant toute ré-exposition au Refludan, une autre alternative thérapeutique devra avoir été envisagée et discutée. Ces réactions étant de type immunologique, les patients précédemment traités par l'hirudine ou un analogue de l'hirudine devront être considérés comme des patients à risque. Le traitement par REFLUDAN ne devra être initié que dans une structure disposant d'une assistance médicale permettant de traiter un choc anaphylactique.
- Les patients doivent être informés qu'ils ont été traités par REFLUDAN.
- En cas d'insuffisance rénale, un surdosage relatif peut survenir, même si Refludan est administré selon le schéma posologique standard. Aussi, le médecin traitant doit évaluer soigneusement le risque associé à l'administration par rapport au bénéfice escompté. Il peut s'avérer nécessaire d'exclure les insuffisants rénaux du traitement par lépirudine. Il convient de réduire la vitesse de perfusion en cas d'insuffisance rénale avérée ou suspectée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

- Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de la lépirudine chez des patients présentant une insuffisance hépatique significative. Une cirrhose du foie peut également affecter l'excrétion rénale de la lépirudine. Des lésions hépatiques graves (ex. cirrhose du foie) peuvent potentialiser l'effet anticoagulant de la lépirudine suite à des troubles de coagulation dûs à une production réduite des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants.
- La formation d'anticorps anti-hirudine a été observée chez environ 40 % des patients atteints de TIH de type II et a surtout été rapportée lorsque la durée du traitement dépassait 5 jours. Cela peut se traduire par la potentialisation de l'effet anticoagulant de la lépirudine, due peut-être à un retard dans l'élimination rénale des complexes actifs lépirudine-antihirudine. C'est pourquoi il est également nécessaire de surveiller étroitement le TCA lors d'un traitement prolongé. Aucun cas de neutralisation de la lépirudine ou de réaction allergique n'a été constaté lorsque les résultats de la recherche des anticorps étaient positifs.
- L'expérience concernant l'association aux agents thrombolytiques chez les patients atteints de TIH de type II est très restreinte. En raison du risque considérablement élevé d'hémorragie grave dans cette situation, la posologie de Refludan doit être très nettement réduite. La posologie optimale de Refludan n'est pas connue dans ces circonstances.
- Usage pédiatrique : La tolérance et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été démontrées.
- Patient âgé : Les patients d'un âge avancé présentent un risque accru de complications hémorragiques avec les anticoagulants. Une insuffisance rénale potentielle chez le sujet âgé doit être prise en compte en établissant la posologie. Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est fait chez le sujet âgé. Ces ajustements sont basés sur la fonction rénale, le poids et le TCA (voir rubrique 4.2).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Les interactions n'ont pas été étudiées spécifiquement.

L'administration concomitante d'agents thrombolytiques (comme le rt-PA ou la streptokinase) est susceptible de :

- majorer le risque de complications hémorragiques ;
- potentialiser considérablement l'allongement du TCA induit par Refludan.

Un traitement concomitant par des dérivés coumariniques (antivitamines K) ainsi que par des médicaments qui affectent la fonction plaquettaire peuvent également accroître le risque de saignement.

L'utilisation concomitante :

- d'agents anti-agrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique, comme la ticlopidine ou le clopidogrel
- d'antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine GpIIb/IIIa comme l'eptifibatide, le tirofiban ou l'abciximab
- d'autres inhibiteurs de la thrombine comme les héparines de bas poids moléculaire n'a pas été évalué.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

La tolérance de Refludan chez la femme enceinte ou qui allaite n'a pas été établie.

Au cours d'une étude d'embryo-foeto-toxicité réalisée selon les procédures standard, il a été observé une réduction du taux de survie des petits et des mères.

On ne dispose actuellement d'aucune information sur l'utilisation de Refludan pendant l'allaitement.

Par conséquent, Refludan ne doit pas être administré à la femme enceinte ou qui allaite.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Non pertinent.

#### 4.8 Effets indésirables

La majorité des effets indésirables constatés par les patients traités par Refludan était généralement liée à un saignement ( $> 1/10$ ). Les cas de saignements menaçant le pronostic vital (incluant les saignements intracrâniens) ont été peu fréquents ( $> 1/1000, < 1/100$ ) chez les patients avec un syndrome coronaire aigu inclus dans les études cliniques. Lors de la surveillance post-marketing intensifiée, dans la TIH de type II, il a été rapporté des saignements fatals chez 1 % des patients et des saignements intracrâniens chez 0,2 % des patients.

Les effets indésirables rapportés pour le Refludan sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Très fréquent ( $> 1/10$ ) ; Fréquent ( $> 1/100, < 1/10$ ) ; Peu fréquent ( $> 1/1\,000, < 1/100$ ) ; Rare ( $> 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) ; Très rare ( $< 1/10\,000$ )		
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Rare
<b>Troubles du système immunitaire</b>		Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes
<b>Troubles vasculaires</b>	Anémie ou baisse du taux d'hémoglobine sans cause de saignement manifeste Hématome Saignement au niveau des sites de ponction Epistaxis Hématurie Saignement gastrointestinal Saignement vaginal Saignement rectal Hémorragie pulmonaire Hémothorax postopératoire Hémopéricarde Saignement intracrânien	Bouffées de chaleur Choc, y compris un choc fatal
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		Toux Stridor Dyspnée
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		Réactions allergiques cutanées (y compris les éruptions cutanées) Prurit Urticaire Angio-oedème (dont : œdème facial, œdème lingual, œdème laryngé)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fièvre Frissots Réactions au point d'injection, y compris douleur

#### 4.9 Surdosage

Un surdosage est susceptible de majorer le risque hémorragique.

On ne dispose actuellement d'aucun antidote spécifique de la lépirudine. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital et de suspicion de concentrations plasmatiques excessives de lépirudine, les recommandations suivantes doivent être suivies :

- ARRETER immédiatement l'administration de Refludan,

- déterminer le TCA et les autres paramètres de la coagulation, si approprié
- doser l'hémoglobine et préparer une transfusion sanguine,
- adopter les mesures actuellement préconisées en cas d'état de choc.

Des comptes rendus de cas et des données obtenues *in vitro* suggèrent par ailleurs qu'une hémodialyse ou une hémodialyse (avec une membrane de dialyse à haut flux ayant une limite de filtration de 50 000 Dalton) peuvent être utiles dans cette situation.

Les résultats d'études réalisées chez le porc ont montré que l'administration de facteur de Von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de poids corporel) réduit significativement le temps de saignement.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmaco-thérapeutique : Agent antithrombotique – inhibiteur direct de la thrombine, code ATC : B01 AE02.

La lépirudine ([Leu1, Thr2]-63-désulfohirudine) est une hirudine recombinante dérivée de cellules de levure. Ce polypeptide, composé de 65 acides aminés, a un poids moléculaire de 6 979,5 Daltons. L'hirudine naturelle est produite à l'état de traces par la sangsue *Hirudo medicinalis* sous forme d'une famille d'isopolypeptides ayant un haut degré d'homologie.

La lépirudine est un inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine. Son activité se mesure par une méthode chromogénique. Une unité antithrombine (UAT) est la quantité d'hirudine nécessaire pour neutraliser une unité de la préparation de thrombine n° 89/588 de l'OMS. L'activité spécifique de la lépirudine est d'environ 16 000 UAT/mg.

Son mode d'action est indépendant de l'antithrombine III. Le facteur plaquettaire 4 n'inhibe pas la lépirudine. Une molécule d'hirudine se lie à une molécule de thrombine, inhibant ainsi l'activité thrombogénique de cette dernière.

De ce fait, tous les tests de coagulation thrombine-dépendants sont modifiés ; par exemple, le TCA s'allonge de façon dose-dépendante.

Les informations cliniques à propos des TIH de type II présentées dans ce RCP reposent sur les données de deux essais cliniques prospectifs qui ont inclus un total de 198 patients atteints de TIH de type II traités par Refludan. Dans l'indication TIH de type II avec maladie thrombo-embolique (125 patients), la mortalité totale pendant la durée de l'étude a été approximativement de 9 % alors que des amputations et de nouvelles complications thrombo-emboliques ont été notées respectivement dans 6 et 10 % des cas.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques de la lépirudine administrée par voie intraveineuse sont bien décrites par un modèle bicompartimental. Sa distribution est essentiellement limitée au compartiment extracellulaire et se caractérise par une demi-vie initiale d'environ 10 minutes. L'élimination se fait selon une courbe d'ordre 1, la demi-vie d'élimination terminale étant voisine de 1,3 heure chez le volontaire sain jeune.

L'excrétion et le métabolisme de la lépirudine se déroulent tous deux dans le rein et environ 45 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines. Environ 35 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée.

La clairance systémique de la lépirudine diminue proportionnellement au taux de filtration glomérulaire. Chez la femme, la clairance systémique est inférieure d'environ 25 % à celle observée chez l'homme.

Chez le patient âgé, la clairance systémique de la lépirudine est d'environ 25 % inférieure à celle observée chez le patient plus jeune. L'âge seul est responsable d'une réduction de 7 % de la clairance entre 30 et 70 ans. L'essentiel de la différence de clairance entre les patients jeunes et âgés est dû aux modifications de la fonction rénale. Chez le patient atteint d'insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie d'élimination est prolongée à 2 jours environ.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

#### Toxicité générale

Les études réalisées en administration unique ou réitérée chez la souris, le rat et le singe ont mis en évidence les effets secondaires attendus d'un effet pharmacodynamique trop intense de la lépirudine. Chez le singe sont survenues des hémorragies rétiniennes. De plus, chez le rat, il a été observé une histiocytose sinusale légère à modérée au niveau des ganglions régionaux et une diminution des dépôts d'hémosidérine dans la rate. La formation d'anticorps dirigés contre l'hirudine, apparus chez plusieurs des singes traités, a entraîné un allongement de la demi-vie terminale de la lépirudine et une augmentation de l'exposition systémique à celle-ci.

#### Potentiel mutagène

Les tests standard de clastogenèse ou de mutagenèse n'ont fait apparaître aucun effet mutagène ou clastogène de la lépirudine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol, hydroxyde de sodium pour ajustement du pH à 7.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution : utiliser immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

According to the Standard terms, cap = opercule en français, but you should check if what you called cap correspond to the definition given in the standard terms in English version. It might be acceptable to translate "cap" by capuchin in some cases.

*Flacon pour préparations injectables:*

Flacon en verre incolore (verre de type I), fermé par un bouchon pour perfusion en caoutchouc bromobutyl avec un opercule ou capuchon de type flip-off en plastique et un opercule en aluminium.

*Présentations:*

- boîte de 1 flacon
- boîte de 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions d'emploi particulières pour l'élimination et toute autre manipulation

### Recommandations générales

- La reconstitution et la dilution ultérieure doivent être effectuées en conditions stériles.
- Pour la reconstitution, de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être utilisées.
- pour la dilution ultérieure des solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % conviennent.
- Pour réaliser une reconstitution rapide et complète, injecter 0,4 ml de diluant dans le flacon sous vide et agiter doucement. Après reconstitution, une solution limpide et incolore est habituellement obtenue en moins de 3 minutes.
- Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules.
- La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.
- La solution doit être amenée à température ambiante avant d'être administrée.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'injection ne doit être réalisée qu'au moyen de seringues en polypropylène.

### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 5 mg/ml

Pour une injection en bolus intraveineux, une solution à une concentration de 5 mg/ml est nécessaire:

- reconstituer le contenu d'un flacon (20 mg de lépirudine) en y ajoutant 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- la concentration finale de 5 mg/ml est obtenue en transférant cette solution dans une seringue stérile à usage unique (d'une capacité d'environ 10 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 10 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %;
- La solution finale est administrée en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 2 mg/ml

Pour une perfusion intraveineuse continue, une solution à une concentration de 2 mg/ml est nécessaire:

- reconstituer le contenu de deux flacons (contenant chacun 50 mg de lépirudine) en ajoutant 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans chacun d'eux ;
- la concentration finale de 2 mg/ml est obtenue en transférant dans une seringue stérile de ou du perfuseur à usage unique (d'une capacité de 50 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 50 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %
- le débit du perfuseur électrique est réglé sur la base du poids corporel (voir rubrique 4.2) ;

La seringue du ? perfuseur doit être changée au moins toutes les 12 heures après le début de la perfusion.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

## 8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/035/001	REFLUDAN – 50 mg –Poudre pour solution injectable ou pour perfusion – 1 flacon
EU/1/97/035/002	REFLUDAN – 50 mg – Poudre pour solution injectable ou pour perfusion – 10 flacons

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 13-03-1997  
Date du dernier renouvellement : 05-03-2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site Web de l'EMEA (European Medicines Agency) à l'adresse <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTGIVE  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE  
L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE  
DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA  
LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES  
AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, chapitre 4.2).

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS S'APPLIQUANT À L'UTILISATION SÛRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Non applicable.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ÉTIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR : 20 mg x 1 flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Refludan 20 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
lépirudine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 flacon contient 20 mg de lépirudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : mannitol, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse.

Reconstituer le flacon (20 mg de lépirudine) avec 0,4 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Une dilution ultérieure est nécessaire avant utilisation. Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)**

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.  
Ne pas utiliser de solutions troubles ou qui contiennent des particules.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP{MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter la solution non utilisée de manière appropriée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/97/035/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INSTRUCTIONS POUR UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

La justification de la non-inclusion du braille a été acceptée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR : 20 mg x 10 flacons**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**Refludan 20 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
lépirudine**

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 flacon contient 20 mg de lépirudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : mannitol, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 flacon de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse.

Reconstituer le flacon (20 mg de lépirudine) avec 0,4 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Une dilution ultérieure est nécessaire avant utilisation. Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)**

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Ne pas utiliser de solutions troubles ou qui contiennent des particules.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP{MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter la solution non utilisée de manière appropriée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS**

EU/1/97/035/004

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INSTRUCTIONS POUR UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

La justification de la non-inclusion du braille a été acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON : 20 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Refludan 20 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion.**

**lépirudine**

**Voie intraveineuse**

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

<EXP {MM/AAAA}>

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Idem

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR : 50 mg x 1 flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**Refludan 50 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
lépirudine**

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 flacon contient 50 mg de lépirudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : mannitol, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse.

Reconstituer le flacon (50 mg de lépirudine) avec 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %). Une dilution ultérieure est nécessaire avant utilisation. Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)**

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Ne pas utiliser de solutions troubles ou qui contiennent des particules.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP{MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter la solution non utilisée de manière appropriée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/97/035/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INSTRUCTIONS POUR UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

La justification de la non-inclusion du braille a été acceptée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR : 50 mg x 10 flacons**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**Refludan 50 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
lépirudine**

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

1 flacon contient 50 mg de lépirudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : mannitol, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 x 1 flacon de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse.

Reconstituer le flacon (50 mg de lépirudine) avec 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Une dilution ultérieure est nécessaire avant utilisation. Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)**

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

Ne pas utiliser de solutions troubles ou qui contiennent des particules.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP{MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter la solution non utilisée de manière appropriée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS**

EU/1/97/035/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INSTRUCTIONS POUR UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

La justification de la non-inclusion du braille a été acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON : 50 mg**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Refludan 50 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion**  
**lépirudine**  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

<EXP {MM/AAAA}>

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **NOTICE : INFORMATIONS POUR L'UTILISATEUR**

### **Refludan 20 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion**

Lepirudine

**Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous notez des effets indésirables non répertoriés dans cette notice, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Refludan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Refludan
3. Comment utiliser Refludan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Refludan
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE REFLUDAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Refludan est un antithrombotique.

Les antithrombotiques sont des médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (thrombose).

Refludan est utilisé pour inhiber la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique injectable. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II est une maladie qui peut survenir après que vous ayez pris des médicaments contenant de l'héparine. Il s'agit d'une certaine forme d'allergie vis-à-vis de l'héparine. Cette maladie peut se traduire par une diminution du nombre de plaquettes sanguines et/ou par des caillots dans vos vaisseaux sanguins (thrombose).

Cela peut conduire ensuite à un dépôt de ces caillots dans certains organes.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REFLUDAN**

##### **N'utilisez jamais Refludan :**

- si vous avez une allergie (hypersensibilité) à la lépirudine, aux hirudines, ou à l'un des autres composants contenus dans Refludan.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

##### **Faites attention**

Si vous avez une tendance hémorragique, votre médecin traitant évaluera soigneusement le risque associé à l'administration de Refludan par rapport au bénéfice escompté. Veuillez donc dire à votre médecin si vous avez ou avez eu :

- une ponction récente de gros vaisseaux ou d'organes
- des anomalies vasculaires ou organiques
- un antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, de chirurgie intracrânienne ou de traumatisme crânien

- une pression artérielle élevée
- une inflammation de la tunique interne du cœur
- une maladie rénale à un stade avancé
- une tendance hémorragique prononcée
- une intervention chirurgicale majeure récente
- une hémorragie récente (par exemple, au niveau du cerveau, de l'estomac, de l'intestin, de l'oeil, du poumon)
- des signes hémorragiques manifestes
- une poussée récente d'ulcère gastroduodénal
- Si vous avez plus de 65 ans.

De même, veuillez prévenir votre médecin si vous souffrez d'insuffisance rénale ou d'une cirrhose du foie (maladie du foie à un stade avancé), car il faudra dans ce cas réduire la posologie de Refludan.

Vous devez également prévenir votre médecin si jamais vous avez déjà pris du Refludan, une autre hirudine ou un analogue de l'hirudine.

#### **Prise d'autres médicaments**

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Les médicaments destinés à détruire les caillots sanguins ou les comprimés destinés à prévenir leur formation (coumariniques) peuvent accroître le risque de saignement lorsqu'ils sont administrés en même temps que Refludan.

#### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Refludan ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent

### **3. COMMENT UTILISER REFLUDAN**

Votre médecin déterminera et contrôlera la posologie et la durée de votre traitement par Refludan en fonction de votre état clinique, de votre poids corporel et de certains paramètres biologiques.

Si vous avez l'impression que l'effet de Refludan est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Refludan, une fois reconstitué avec le solvant approprié, sera administré dans une veine, par injection et ensuite par perfusion.

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Refludan est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que ces effets ne concernent pas chaque personne.

Très fréquent (au moins 1 personne sur 10)

- Saignement

Les cas de saignement rapportés comprennent :

Anémie ou baisse du taux d'hémoglobine sans source de saignement manifeste, contusion, saignement au niveau des sites de ponction, saignement nasal, sang dans les urines, saignement gastrointestinal, saignement vaginal, saignement rectal, hémorragie pulmonaire, saignement au niveau de la poitrine et autour du cœur suite à une intervention chirurgicale, saignement au niveau du cerveau.

Une hémorragie sévère et, en particulier, une hémorragie intracrânienne peut être fatale. Lors de la surveillance post-marketing intensive, dans la TIH de type II, ont été rapportées des hémorragies fatales chez 1 % des patients et des hémorragies intracrâniennes chez 0,2 % des patients. Une hémorragie sévère peut provoquer une diminution du volume de sang circulant, une pression artérielle basse, un état de choc, et les séquelles cliniques qui en résultent.

Rare (moins d'une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques cutanées (dont des éruptions cutanées), démangeaisons, bouffées de chaleur, fièvre, frissons.
- Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes incluant urticaire, difficulté à respirer (par exemple en raison de spasmes), toux, violent bruit respiratoire, accumulation d'eau dans le corps et sur la face interne d'un vaisseau (inclus : œdème du visage, œdème de la langue, œdème de la gorge). Dans les cas sévères, ces réactions peuvent conduire à un état de choc pouvant être mortel.
- Réactions au point d'injection, y compris douleur.

Si l'un des effets secondaires s'aggrave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez l'indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER REFLUDAN

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Refludan après la date de péremption figurant sur l'emballage et le flacon après EXP.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Ne pas utiliser Refludan si la solution reconstituée est trouble ou contient des particules.

Une fois reconstitué, Refludan doit être utilisé immédiatement.

Toute solution non utilisée doit être jetée de manière appropriée.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Refludan ?

La substance active est la lépirudine, idem RCPun composé produit par la technique d'ADN recombinant à partir de cellules de levure.

Les autres composants sont le mannitol (E 421) et l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

### Qu'est-ce que REFLUDAN et contenu de l'emballage extérieur

Refludan est une poudre blanche pour solution injectable ou perfusion fournie dans un flacon contenant 20 mg de lépirudine. Refludan est disponible en boîtes de 1 ou 10 flacons. Toutes les présentations ne sont pas systématiquement commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, UB11 1DB, United Kingdom.

### Fabricant

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

### La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est (date)

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site Web de l'EMEA (European Medicines Agency) à l'adresse <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

### **Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

#### Recommandations générales

- La reconstitution et la dilution ultérieure doivent être effectuées en conditions stériles.
- Pour la reconstitution, de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être utilisées.
- pour la dilution ultérieure des solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % conviennent.
- Pour réaliser une reconstitution rapide et complète, injecter 0,4 ml de diluant dans le flacon sous vide et agiter doucement. Après reconstitution, une solution limpide et incolore est habituellement obtenue en moins de 3 minutes.
- Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules.
- La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.
- La solution doit être amenée à température ambiante avant d'être administrée.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- L'injection ne doit être réalisée qu'au moyen de seringues en polypropylène.

#### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 5 mg/ml

Pour une injection en bolus intraveineux, une solution à une concentration de 5 mg/ml est nécessaire:

- reconstituer le contenu d'un flacon (20 mg de lépirudine) en y ajoutant 0,4 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- la concentration finale de 5 mg/ml est obtenue en transférant cette solution dans une seringue stérile à usage unique (d'une capacité d'au moins 5 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 4 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %;
- La solution finale est administrée en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

#### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 2 mg/ml

Pour une perfusion intraveineuse continue, une solution à une concentration de 2 mg/ml est nécessaire.:

- reconstituer le contenu de deux flacons (contenant chacun 20 mg de lépirudine) en ajoutant 0,4 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans chacun d'eux ;
- la concentration finale de 5 mg/ml est obtenue en transférant dans une seringue stérile de ou du perfuseur à usage unique (d'une capacité de 50 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 20 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %
- le débit du perfuseur électrique est réglé sur la base du poids corporel (voir rubrique 4.2) ;

La seringue du perfuseur doit être changée au moins toutes les 12 heures après le début de la perfusion.

## **NOTICE : INFORMATIONS POUR L'UTILISATEUR**

### **Refludan 50 mg en poudre pour solution injectable ou pour perfusion Lepirudine**

**Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous notez des effets indésirables non répertoriés dans cette notice, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Refludan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Refludan
3. Comment utiliser Refludan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Refludan
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE REFLUDAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Refludan est un antithrombotique.

Les antithrombotiques sont des médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins (thrombose).

Refludan est utilisé pour inhiber la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique injectable. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II est une maladie qui peut survenir après que vous ayez pris des médicaments contenant de l'héparine. Il s'agit d'une certaine forme d'allergie vis-à-vis de l'héparine. Cette maladie peut se traduire par une diminution du nombre de plaquettes sanguines et/ou par des caillots dans vos vaisseaux sanguins (thrombose).

Cela peut conduire ensuite à un dépôt de ces caillots dans certains organes.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER REFLUDAN**

##### **N'utilisez jamais Refludan :**

- si vous avez une allergie (hypersensibilité) à la lépirudine, aux hirudines, ou à l'un des autres composants contenus dans Refludan.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

##### **Faites attention :**

Si vous avez une tendance hémorragique, votre médecin traitant évaluera soigneusement le risque associé à l'administration de Refludan par rapport au bénéfice escompté. Veuillez donc dire à votre médecin si vous avez ou avez eu :

- une ponction récente de gros vaisseaux ou d'organes
- des anomalies vasculaires ou organiques
- un antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, de chirurgie intracrânienne ou de traumatisme crânien

- une pression artérielle élevée
- une inflammation de la tunique interne du cœur
- une maladie rénale à un stade avancé
- une tendance hémorragique prononcée
- une intervention chirurgicale majeure récente
- une hémorragie récente (par exemple, au niveau du cerveau, de l'estomac, de l'intestin, de l'oeil, du poumon)
- des signes hémorragiques manifestes
- une poussée récente d'ulcère gastroduodénal
- Si vous avez plus de 65 ans.

De même, veuillez prévenir votre médecin si vous souffrez d'insuffisance rénale ou d'une cirrhose du foie (maladie du foie à un stade avancé), car il faudra dans ce cas réduire la posologie de Refludan.

Vous devez également prévenir votre médecin si jamais vous avez déjà pris du Refludan, une autre hirudine ou un analogue de l'hirudine.

#### **Prise d'autres médicaments**

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Les médicaments destinés à détruire les caillots sanguins ou les comprimés destinés à prévenir leur formation (coumariniques) peuvent accroître le risque de saignement lorsqu'ils sont administrés en même temps que Refludan.

#### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Refludan ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent.

### **3. COMMENT UTILISER REFLUDAN**

Votre médecin déterminera et contrôlera la posologie et la durée de votre traitement par Refludan en fonction de votre état clinique, de votre poids corporel et de certains paramètres biologiques.

Si vous avez l'impression que l'effet de Refludan est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Refludan, une fois reconstitué avec le solvant approprié, sera administré dans une veine, par injection et ensuite par perfusion.

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Refludan est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que ces effets ne concernent pas chaque personne.

Très fréquent (au moins une personne sur 10)

- Saignement

Les cas de saignement rapportés comprennent :

Anémie ou baisse du taux d'hémoglobine sans source de saignement manifeste, contusion, saignement au niveau des sites de ponction, saignement nasal, sang dans les urines, saignement gastrointestinal, saignement vaginal, saignement rectal, hémorragie pulmonaire, saignement au niveau de la poitrine et autour du cœur suite à une intervention chirurgicale, saignement au niveau du cerveau.

Une hémorragie sévère et, en particulier, une hémorragie intracrânienne peut être fatale. Lors de la surveillance post-marketing intensive, dans la TIH de type II, ont été rapportées des hémorragies fatales chez 1 % des patients et des hémorragies intracrâniennes chez 0,2 % des patients. Une hémorragie sévère peut provoquer une diminution du volume de sang circulant, une pression artérielle basse, un état de choc, et les séquelles cliniques qui en résultent.

Rare (moins d'une personne sur 1 000)

- Réactions allergiques cutanées (dont des éruptions cutanées), démangeaisons, bouffées de chaleur, fièvre, frissons.
- Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes incluant urticaire, difficulté à respirer (par exemple en raison de spasmes), toux, violent bruit respiratoire, accumulation d'eau dans le corps et sur la face interne d'un vaisseau (inclus : œdème du visage, œdème de la langue, œdème de la gorge). Dans les cas sévères, ces réactions peuvent conduire à un état de choc pouvant être mortel.
- Réactions au point d'injection, y compris douleur.

Si l'un des effets secondaires s'aggrave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez l'indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER REFLUDAN

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Refludan après la date de péremption figurant sur l'emballage et le flacon après EXP.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte et le flacon.

Ne pas utiliser Refludan si la solution reconstituée est trouble ou contient des particules.

Une fois reconstitué, Refludan doit être utilisé immédiatement.

Toute solution non utilisée doit être jetée de manière appropriée.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Refludan ?

La substance active est la lépirudine, idem RCPun composé produit par la technique d'ADN recombinant à partir de cellules de levure.

Les autres composants sont le mannitol (E 421) et l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

### Qu'est-ce que REFLUDAN et contenu de l'emballage extérieur

Refludan est une poudre blanche pour solution injectable ou perfusion fournie dans un flacon contenant 50 mg de lépirudine. Refludan est disponible en boîtes de 1 ou 10 flacons. Toutes les présentations ne sont pas systématiquement commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est (date)**

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site Web de l'EMEA (European Medicines Agency) à l'adresse <http://www.emea.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

## Instructions pour l'utilisation et la manipulation

### Recommandations générales

- La reconstitution et la dilution ultérieure doivent être effectuées en conditions stériles.
- Pour la reconstitution, de l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) doivent être utilisées.
- pour la dilution ultérieure des solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % conviennent.
- Pour réaliser une reconstitution rapide et complète, injecter 1 ml de diluant dans le flacon sous vide et agiter doucement. Après reconstitution, une solution limpide et incolore est habituellement obtenue en moins de 3 minutes.
- Ne pas utiliser de solutions troubles ou contenant des particules.
- La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.
- La solution doit être amenée à température ambiante avant d'être administrée.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'injection ne doit être réalisée qu'au moyen de seringues en polypropylène.

### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 5 mg/ml

Pour une injection en bolus intraveineux, une solution à une concentration de 5 mg/ml est nécessaire:

- reconstituer le contenu d'un flacon (50 mg de lépirudine) en y ajoutant 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ;
- la concentration finale de 5 mg/ml est obtenue en transférant cette solution dans une seringue stérile à usage unique (d'une capacité d'au 10 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 10 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %;
- La solution finale est administrée en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

### Préparation d'une solution de Refludan à une concentration de 2 mg/ml

Pour une perfusion intraveineuse continue, une solution à une concentration de 2 mg/ml est nécessaire.:

- reconstituer le contenu de deux flacons (contenant chacun 50 mg de lépirudine) en ajoutant 1 ml d'eau pour préparations injectables ou d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans chacun d'eux ;
- la concentration finale de 2 mg/ml est obtenue en transférant dans une seringue stérile de ou du perfuseur à usage unique (d'une capacité de 50 ml) et en diluant de nouveau jusqu'à un volume total de 50 ml avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %
- le débit du perfuseur électrique est réglé sur la base du poids corporel (voir rubrique 4.2) ;

La seringue du perfuseur doit être changée au moins toutes les 12 heures après le début de la perfusion.