

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Refludan 20 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg lepirudin injekciós üvegenként

(A lepirudin élesztő sejtekből származó rekombináns DNS termék)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

Fehér vagy fehéres liofilizált por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Parenteralis antithromboticus kezelést igénylő, heparin által előidézett II. típusú thrombocytopeniában (HIT – heparin-induced thrombocytopenia) és thromboemboliás betegségben szenvedő felnőtt betegek véralvadásának gátlása.

A diagnózist meg kell erősíteni heparin-indukált thrombocyta aktivációs teszttel (HIPAA – heparin induced platelet activation assay) vagy ezzel egyenértékű teszttel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Refludan kezelést alvadási zavarok ellátásában jártas orvos irányítása alatt kell megkezdeni.

Kezdő adag

Alvadásgátlás HIT II típusú és thromboemboliás betegségben szenvedő felnőtt betegekben:

- 0,4 mg/ttkg intravénásan, bolusban
- ezt követően 0,15 mg/ttkg/óra folyamatos intravénás infúzióban 2-10 napig vagy tovább, amennyiben az klinikailag szükséges.

Normális esetben a dózis a beteg testtömegétől függ. Ez egészen 110 kg testtömegig érvényes. A 110 kg fölötti testtömegű betegek esetében a dózist nem szabad a 110 kg testtömeghez tartozó dózis fölé emelni (lásd még alább a 2. és 3. táblázatot).

Monitorozás és a Refludan adagolásának módosítása

Standard ajánlások

Monitorozás:

- Az adagolást (az infúzió sebességét) az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) értékéhez kell igazítani.
- Az első APTI meghatározást 4 órával a Refludan terápia megkezdése után kell elvégezni.

- Az APTI monitorozást legalább naponta kell elvégezni. Gyakrabban elvégzett meghatározásokra lehet szükség például vesekárosodásban szenvedő betegekben, vagy vérzés fokozott kockázata esetén.
- Céltartomány (terápiás sáv) az APTI számára:
- „Actin FS” vagy „Neothromtin” használatával automatizált koagulométereken az APTI céltartománya a normális kontroll érték 1,5–3-szoros meghosszabbodása.
- Más reagensekkel a terápiás APTI sáv felső határát le kell csökkenteni a normális kontroll érték 2,5-szeres megnyúlásáig.
- Meghatározott és pontos APTI határok elérése céljából a használt laboratóriumi berendezés / teszt reagensek kalibrálhatók 0,15 µg/ml lepirudin (alsó határérték) és 1,5 µg/ml lepirudin (felső határérték) standardizált humán plazmához történő hozzáadásával (spiking).

Dózismódosítások:

- Minden, a céltartományon kívül eső APTI értéket először meg kell erősíteni, mielőtt a dózis módosítása tekintetében következtetést lehetne levonni belőle, hacsak klinikailag nem szükséges az azonnali beavatkozás.
- Ha a megerősített APTI érték a céltartomány fölött van, az infúziót két óráig le kell állítani. Az újraindításkor az infúzió sebességét 50%-kal csökkenteni kell (további intravénás bolus adására nincsen szükség). Az APTI értékét 4 órával később újra meg kell határozni.
- Ha a megerősített APTI érték a céltartomány alatt van, az infúzió sebességét 20%-kal növelni kell. Az APTI értékét 4 órával később újra meg kell határozni.
- A 0,21 mg/ttkg/óra infúziós sebességet általában nem szabad túllépni a véralvadási rendellenességeknek az ellenőrzése nélkül, amelyek megakadályozhatják a megfelelő APTI válasz kialakulását.

Ajánlások orális alvadásgátlásra átállítandó betegekben történő alkalmazáshoz

Ha egy beteg számára a Refludan terápia után orális alvadásgátlás céljából kumarin-származék (K-vitamin antagonist) adását tervezik, a következők szerint kell eljárni: a kumarin-származékok alkalmazását csak akkor szabad megkezdeni, ha a thrombocytaszám normalizálódik. A szándékolt fenntartó dózis adását telítő dózis nélkül kell megkezdeni. A protrombotikus hatások elkerülése céljából a kumarin megkezdésekor 4–5 napig tovább kell folytatni a parenterális alvadásgátló kezelést (további információkat lásd az orális antikoaguláns beteg tájékoztatójában). A parenterális készítmény adása akkor hagyható abba, ha az International Normalized Ratio – nemzetközi normalizált arány (INR) a kívánt céltartományon belül stabilizálódik.

Ajánlások vesekárosodott betegekben történő alkalmazáshoz

Mivel a lepirudin kiválasztása és metabolizációja csaknem kizárólag a vesén keresztül történik (lásd még 5.2. pont), az adagolás megkezdése előtt figyelembe kell venni a beteg vesefunkcióját. Vesekárosodás esetén még standard dózisok alkalmazása mellett is előfordulhat viszonylagos túlادagolás. Ezért ismert vagy gyanított veseelégtelenség (60 ml/perc alatti kreatinin clearance, vagy 15 mg/l [133 µmol/l] feletti kreatinin koncentráció érték) esetében a bolus dózist és az infúzió sebességét csökkenteni kell,

Klinikai vizsgálatokban a Refludan terápiás céllal nem adagolták jelentős vesekárosodásban szenvedő II. típusú HIT betegeknek. A következő dózisajánlások kis számú vesekárosodott betegben elvégzett egyetlen dózist alkalmazó vizsgálatok eredményein alapulnak. Ezért ezek az ajánlások csak tájékoztató jellegűeknek tekinthetők.

Amikor csak lehetséges, az adagmódosítást megbízható módszerrel (24 órás vizeletgyűjtés) nyert kreatinin clearance értékek alapján kell elvégezni. Minden más esetben a dóziskorrekció a kreatinin érték alapján történik.

A bolus adagját minden esetben le kell csökkenteni 0,2 mg/ttkg-ra. Az infúzió sebességét az 1. táblázatban foglaltak szerint kell csökkenteni. Az APTI további monitorozása elengedhetetlen.

1. táblázat: Az infúziós sebesség csökkentése vesekárosodásban szenvedő betegekben

Kreatinin clearance [ml/perc]	Kreatinin érték [mg/l (μmol/l)]	Korrigált infúziós sebesség [az eredeti dózis %-a]
45–60	16–20 (141–177)	50%
30–44	21–30 (178–265)	30%
15–29	31–60 (266–530)	15%
15 alatt*	60 (530)* felett	Az infúzió adásának kerülése vagy LEÁLLÍTÁSA!*

* Hemodialízissel kezelt betegekben vagy akut veseelégtelenség esetén (15 ml/perc alatti kreatinin clearance vagy 60 mg/l [530 μmol/l] feletti kreatinin érték), a Recludan-infúzió alkalmazását mellőzni kell, vagy le kell állítani.

Csak ha az APTI értékek leesnek az alsó terápiás határérték alá (lásd Monitorozás: céltartomány), kell fontolóra venni további 0,1 mg/ttkg intravénás bolus dózisok másnapenkénti alkalmazását.

Az alkalmazás módja

A liofolizátum a 6.6 pontban leírtak szerint kell feloldani.

Kezdeti intravénás bolus

Intravénás bolus injekció számára 5 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges.

Az intravénás injekciót lassan kell beadni.

2. táblázat: Példák a testtömeg szerinti standard injekciós térfogatra

Testtömeg [kg]	Injekciós térfogat [ml]	
	0,4 mg/ttkg dózis	0,2 mg/ttkg dózis
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

Intravénás infúzió:

Folyamatos intravénás infúzió számára 2 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges.

A perfúzor automata sebességét [ml per óra] a testtömegtől függően kell beállítani.

3. táblázat: Példák a testtömeg szerinti standard infúziós sebességre

Testtömeg [kg]	Infúzió sebessége [ml/óra]	
	0,15 mg/ttkg/óra dózis	0,1 mg/ttkg/óra dózis
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 Ellenjavallatok

- A lepirudinnal, a hirudinokkal vagy a segédanyagok bármelyikével szembeni ismert túlérzékenység
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont)

Amennyiben aktív vérzés vagy vérzésre való hajlam áll fenn, általában nem tanácsos a Refludan alkalmazása. Az orvosnak ilyenkor gondosan kell mérlegelnie a Refludan adagolás kockázatait az előrelátható haszonnal egybevetve, számításba véve a vérzés kontrolljára szolgáló lehetséges eszközöket.

Ezek magába foglalják az alábbi állapotokat, amelyek a vérzés fokozottabb kockázatával járnak:

- nagyobb erek punkciója vagy szervbiopszia a közelmúltban
- véredények vagy szervek fejlődési rendellenességei
- a közelmúltban lezajlott cerebrovasculáris esemény, stroke vagy intracerebrális műtét
- súlyos nem kontrollált hypertonia
- bakteriális endocarditis
- előrehaladott vesebetegség
- haemorrhagiás diathesis
- nagyobb műtét a közelmúltban
- vérzés a közelmúltban (pl. intracranialis, gastrointestinalis, intraocularis, pulmonalis)
- a vérzés nyilvánvaló jelei
- a közelmúltban még aktív peptikus fekély
- 65 évnél idősebb életkor.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- Anafilaxia: A Refludan allergiás reakciókat okozhat, ideértve az anafilaxiát és sokkot (lásd 4.8 pont). Végzetes kimenetelű anafilaxiás reakciókról számoltak be olyan betegekben, akik második vagy további terápiás kúra során kerültek ismételt kapcsolatba Refludannal. Ezért egy beteg ismételt Refludan kezelését megelőzően mérlegelni kell alternatív terápiás lehetőségeket. Mivel ezeket a reakciókat az immunrendszer közvetíti, a közelmúltban hirudinnal vagy hirudin analóggal kezelt betegek fokozott kockázatnak lehetnek kitéve. A Refludan kezelés megkezdésére csak olyan körülmények között szabad vállalkozni, ahol késedelem nélkül lehetőség van az esetleges orvosi segítségnyújtásra, és ahol az anafilaxiás reakciók kezelése biztosított.
- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy Refludan kezelésben részesültek.
- Vesekárosodás esetében még standard dozírozás mellett is kialakulhat viszonylagos túladagolás. Ezért a kezelőorvosnak a készítmény adagolásának kockázatát gondosan mérlegelnie kell a várható előnyökkel szemben. Egyes vesekárosodásban szenvedő betegeket lehetséges, hogy ki kell zárni a lepirudinnal végzett kezelésből. Az infúzió sebességét ismert vagy gyanított veseelégtelenség esetén csökkenteni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Nem állnak rendelkezésre tapasztalatok jelentős májkárosodásban szenvedő betegekkel. A májcirrózis befolyásolhatja a lepirudin vesén keresztül történő kiválasztódását is. A máj súlyos károsodása (pl. májcirrózis) a K-vitamin függő véralvadási faktorok csökkent szintézise miatt kialakuló másodlagos alvadási zavarok következtében fokozhatja a lepirudin véralvadásgátló hatását.
- Antihirudin ellenanyagok képződését a II. típusú HIT betegek mintegy 40%-ában észlelték, és különösen olyan esetekben számoltak be ilyen jelenségről, amikor a kezelés időtartama meghaladta az öt napot. Ez a lepirudin véralvadásgátló hatásának fokozódását eredményezheti, vélhetően az aktív lepirudin-antihirudin komplexek elhúzódó vese kiválasztódása következtében. Ezért elhúzódó terápia esetén is szükség van az APTI szoros monitorozására. Nem merültek fel bizonyítékok a lepirudin neutralizációjára vagy pozitív antitest teszt eredményekkel összefüggésben allergiás reakció kialakulására.
- A II. típusú HIT betegek thrombolyticus készítményekkel kombinációban végzett kezelésével kapcsolatosan csak nagyon korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre. Mivel ebben a szituációban a súlyos vérzés kialakulásának kockázata meglehetősen komoly, ezért a Refludan

dózisát lényegesen le kell csökkenteni. Jelenleg még nem ismeretesek az e körülmények közötti optimális Refludan dózisok értékei.

- Gyermekgyógyászati alkalmazás: Pediátriai betegekben a biztonságosságot és hatékonyságot eddig még nem állapították meg.
- Időskorúak: Az előrehaladott életkorú betegek vérzéses szövődmények tekintetében nagyobb kockázatnak vannak kitéve véralvadásgátló szerek alkalmazása esetén. A lepirudin adagolásánál figyelembe kell venni a vesefunkció csökkenésének lehetőségét idős betegekben. Speciális adagmódosításokra időskorú betegek esetében nincsen szükség. Az adagmódosítások a vesefunkció, a testtömeg és az APTI alapján történnek (lásd a 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölcsönhatás-vizsgálatokat eddig még nem végeztek.

Egyidejű kezelés thrombolyticumokkal (pl. rt-PA vagy sztreptokináz):

- fokozhatja a vérzéses szövődmények kockázatát
- lényegesen fokozhatja a Refludan hatását az APTI megnyújtására.

Egyidejű kezelés kumarin-származékokkal (K-vitamin antagonisták) és a trombocita funkciót befolyásoló gyógyszerekkel ugyancsak fokozhatja a vérzés kockázatát.

Eddig még nem értékelték ki egyidejű alkalmazását

az acetil-szalicilsavtól eltérő trombocita-ellenes szerekkel, mint például tiklopidinnel vagy klopidoogrellel,

GpIIb/IIIa receptor antagonistákkal, mint például eptifibatiddal, tirofibannal vagy abciximabbal, egyéb trombin gátlószerekkel, így például alacsony molekulásúlyú heparinokkal.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Refludan alkalmazásának biztonságosságát emberi terhességben és szoptatás alatt eddig még nem vizsgálták ki. Egy standard embrió-magzati toxicitási vizsgálatban az újszülött és anyai túlélés csökkenését figyelték meg.

Jelenleg még nem állnak rendelkezésre információk a Refludan szoptatás alatt történő alkalmazásáról.

A Refludan ezért nem adagolható terhes nőknek vagy szoptató anyáknak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Refludanmal kezelt betegek által tapasztalt nemkívánatos hatások többsége általában a vérzéssel volt összefüggésben (> 1/10). Az életet fenyegető vérzéses eseményeket (ideértve a koponyaűri vérzést is) nem gyakran (>1/1000, <1/100) jelentettek olyan betegekben, akiket akut coronaria szindrómával vontak be klinikai vizsgálatokba. A forgalomba hozatal utáni intenzív surveillance során heparin által előidézett II. típusú thrombocytopenia esetén a betegek 1%-ában számoltak be végzetes kimenetelű vérzésről, illetve 0,2% esetében koponyaűri vérzésről.

Nagyon gyakori (>1/10); Gyakori (>1/100, <1/10); Nem gyakori (>1/1000 <1/100); Ritka (>1/10 000 <1/10000); Nagyon ritka (<1/10 000)		
Szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek		Anafilaxiás/oid reakciók
Érrendszeri betegségek	Anémia vagy a hemoglobinszint csökkenése nyilvánvaló vérzési forrás nélkül. Hematóma Felszúrás helyi vérzése Orrvérzés Hematúria Gastrointestinalis vérzés Vaginális vérzés Végbéltájéki vérzés Tüdővérzés Műtét utáni vérömleny Hemopericardium Koponyaűri vérzés	Hőhullámok Sokk, beleértve a halálos sokkot
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek		Köhögés Sípóló zörej Nehéz légzés
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei		Allergiás bőrreakciók (beleértve a bőrkiütést) Bőrviszketés Csalánkiütés Angioödéma (beleértve: arcödéma, nyelvödéma, gégeödéma)
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók		Láz Meghűlés Injekció helyének reakciói beleértve a fájdalmat.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a vérzés kockázata megnövekedhet.

Specifikus lepirudin ellenes antidotum jelenleg nem áll rendelkezésre. Amennyiben életet fenyegető vérzés fordul elő és szélsőségesen magas lepirudin plazmakoncentráció gyanúja vetődik fel, a következő ajánlásokat kell követni:

- Azonnal LE KELL ÁLLÍTANI a Recludan adagolását.
- Meg kell határozni az APTI és az egyéb szükséges véralvadási paraméterek értékét.
- Meg kell határozni a hemoglobinkoncentrációt és fel kell készülni a vérátömlesztésre.
- Követni kell a sokk-kezelés aktuális irányelveit.

Ezen túlmenően egyedi esetismertetések és *in vitro* adatok arra engednek következtetni, hogy akár a hemofiltráció, akár a hemodialízis (50 000 dalton felső határú, ún. high-flux dialízis membránok alkalmazásával) hasznos lehet ebben a helyzetben.

Sertésen elvégzett vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a von Willebrand faktor (vWF, 66 NE/ttkg) alkalmazása szignifikánsan csökkentette a vérzési időt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Trombózis elleni szerek – direkt thrombin gátló, ATC kód: B01AE02

A lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) élesztősejtekből származó rekombináns hirudin. A polipeptid 65 aminosavból áll, molekulásúlya 6979,5 dalton. A természetes hirudint kis mennyiségekben magasan homológ izo-polipeptidek formájában a *Hirudo medicinalis* piócafaj állítja elő.

A lepirudin a trombin erősen specifikus közvetlen gátlószere. Aktivitása egy kromogén teszt segítségével mérhető. Egy antitrombin egység (ATE) a hirudinnak az a mennyisége, amely egy egységnyi 89/588 WHO trombin preparátumot semlegesít. A lepirudin specifikus aktivitása megközelítőleg 16 000 ATE/mg.

Hatásmechanizmusa az antitrombin III-tól független. A thrombocyt IV. faktor nem gátolja a lepirudint. Egy hirudin molekula egy trombin molekulához kötődik, és ezáltal blokkolja a trombin trombogén aktivitását.

Ennek eredményeként minden trombinfüggő koagulációs tesztmérés érintett, pl. az APTI értékek dózisfüggő módon megnövekednek.

A II. típusú HIT-re vonatkozó klinikai információk ebben az alkalmazási előírásban két olyan prospektív vizsgálat eredményein alapulnak, amelyek összesen 198 Refludannal kezelt II. típusú HIT betegre terjedtek ki. A II. típusú HIT thromboemboliás betegséggel indikációs körben (125 beteg) az általános mortalitás a vizsgálati időszak alatt mintegy 9% volt, míg amputációt 6%, újonnan fellépő thromboemboliás szövődményeket 10% esetében regisztráltak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lepirudin farmakokinetikai tulajdonságai intravénás adagolás után jól leírhatók két-kompartmentes modellel. A megoszlás lényegében az extracelluláris folyadékra szorítkozik, és megközelítőleg 10 perces kezdeti felezési idő jellemzi. Az elimináció egy első fokú folyamatot követ fiatal egészséges önkéntesekben, mintegy 1,3 órás terminális felezési idő mellett.

Mind a kiválasztás, mind a metabolizmus, a vesében zajlik le, és a beadott dózis kb. 45%-a mutatható ki a vizeletben. A beadott mennyiség mintegy 35%-a változatlan vegyület formájában választódik ki.

A lepirudin szisztémás clearance-e a fennálló glomerulus filtrációs rátával arányosan csökken. Nőbetegekben a szisztémás clearance mintegy 25%-kal alacsonyabb, mint férfibetegekben.

Idős betegekben a lepirudin szisztémás clearance mintegy 25%-kal alacsonyabb, mint fiatalabb betegekben. Önmagában az életkor a clearance mintegy 7%-os csökkenését okozza 30 és 70 éves kor között. A fiatal és időskorú betegek clearance-e közötti különbségek a vesefunkció terén fennálló különbségek következményei. A veseelégtelenség végstádiumában levő betegekben az eliminációs felezési idő mintegy 2 nap időtartamra történt megnövekedését figyelték meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

Egyetlen dózisú és ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok egereken, patkányokon és majmokon azokat a nemkívánatos hatásokat mutatták ki, amelyek a lepirudin felfokozott farmakodinámiás hatásaitól várhatók. Majmokban retinavérzések fordultak elő. Ezen túlmenően patkányokban a regionális nyirokcsomók enyhe-mérsékelt fokú sinus histiocytosisát észlelték, valamint a lépben csökkent hemosziderin lerakódásokat figyeltek meg. A számos kezelt majomban megjelenő

hirudinellenes antitestek a terminális felezési idő meghosszabbodását, és a lepirudin szisztémás expozíciójának megnövekedését eredményezték.

Mutagenitás

A lepirudin nem bizonyult mutagénnek vagy klasztogénnek az ilyen hatások kimutatására szolgáló standard vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

- mannit
- nátrium-hidroxid a pH 7 érték beállításához.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a készítmény kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerkészítményekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Feloldás után azonnal felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható.

Az injekciós üveget a külső csomagolásban kell tartani.

6.5 Csomagolás (jellege, anyaga, kiszerelési egységek)

Injekciós üveg

Színtelen injekciós üveg (I. típusú üveg) brómbutil infúziós gumidugóval, lepattintható műanyag kupakkal és alumínium kupakkal lezárva.

Kiszerezések

- 1 injekciós üveg
- 10 injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános ajánlások

- A feloldást és a további hígítást steril körülmények között kell végezni.
- A feloldáshoz injekcióhoz való víz vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat használandó.
- A további hígításhoz 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat a megfelelő.
- A gyors, teljes feloldáshoz öntsön 0,4 ml oldószert az injekciós üvegbe és finoman rázza fel azt. A feloldáskor kevesebb, mint 3 perc alatt tiszta, színtelen oldat nyerhető.
- Zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.
- A feloldott készítményt azonnal fel kell használni.
- A készítményt beadás előtt szobahőmérsékletűre kell felmelegíteni.
- Minden fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell eltávolítani.
- Az injekció beadásához kizárólag polipropilénből készült fecskendő használható.

A 5 mg/ml koncentrációjú Recludan oldat elkészítése

Intravénás bolus injekcióhoz 5 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (20 mg lepirudin) 0,4 ml injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
- az 5 mg/ml végső koncentráció eléréséhez az oldatot steril, legalább 5 ml ürtartalmú, egyszer használatos fecskendőbe kell felszívni, és 4 ml össztérfogatra tovább hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával
- a végső oldatot testtömegtől függően kell adagolni (lásd 4.2. pont).

A 2 mg/ml koncentrációjú Recludan oldat elkészítése

Folyamatos intravénás infúzióhoz 2 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel két injekciós üveg tartalmát (egyenként 20 mg lepirudin) 0,4 ml oldószerrel, amely vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat lehet.
- a 2 mg/ml végső koncentráció eléréséhez mindkét oldatot egy steril, 50 ml ürtartalmú, egyszer használatos perfúzor fecskendőbe szívja fel, és 9 hígítsa mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával 20 ml össztérfogatra.
- a perfúzor automata infúziós sebességét testtömegtől függően kell beállítani (lásd 4.2. pont).
- a perfúzor fecskendőt az infúzió megkezdését követően legalább 12 óránként cserélni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/97/035/003	REFLUDAN – 20 mg – por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz – 1 injekciós üveg
EU/1/97/035/004	REFLUDAN – 20 mg – por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz – 10 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Legelső engedélyezés dátuma: 13-03-1997

Legutolsó megújítás dátuma: 05-03-2007

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Refludan 50 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg lepirudin injekciós üvegenként

(A lepirudin élesztő sejtekből származó rekombináns DNS termék)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

Fehér vagy fehéres liofilizált por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Parenterális antithromboticus kezelést igénylő, heparin által előidézett II. típusú thrombocytopeniában (HIT – heparin-induced thrombocytopenia) és thromboemboliás betegségben szenvedő felnőtt betegek véralvadásának gátlása.

A diagnózist meg kell erősíteni heparin-indukált thrombocyta aktivációs teszttel (HIPAA – heparin induced platelet activation assay) vagy ezzel egyenértékű teszttel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Refludan kezelést alvadási zavarok ellátásában jártas orvos irányítása alatt kell megkezdeni.

Kezdő adag

Alvadásgátlás HIT II típusú és thromboemboliás betegségben szenvedő felnőtt betegekben:

- 0,4 mg/ttkg intravénásan, bolusban
- ezt követően 0,15 mg/ttkg/óra folyamatos intravénás infúzióban 2-10 napig vagy tovább, amennyiben az klinikailag szükséges.

Normális esetben a dózis a beteg testtömegétől függ. Ez egészen 110 kg testtömegig érvényes. A 110 kg fölötti testtömegű betegek esetében a dózist nem szabad a 110 kg testtömeghez tartozó dózis fölé emelni (lásd még alább a 2. és 3. táblázatot).

Monitorozás és a Refludan adagolásának módosítása

Standard ajánlások

Monitorozás:

- Az adagolást (az infúzió sebességét) az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) értékéhez kell igazítani.
- Az első APTI meghatározást 4 órával a Refludan terápia megkezdése után kell elvégezni.

- Az APTI monitorozást legalább naponta kell elvégezni. Gyakrabban elvégzett meghatározásokra lehet szükség például vesekárosodásban szenvedő betegekben, vagy vérzés fokozott kockázata esetén.
- Céltartomány (terápiás sáv) az APTI számára:
- „Actin FS” vagy „Neothromtin” használatával automatizált koagulométereken az APTI céltartománya a normális kontroll érték 1,5–3-szoros meghosszabbodása.
- Más reagensekkel a terápiás APTI sáv felső határát le kell csökkenteni a normális kontroll érték 2,5-szeres megnyúlásáig.
- Meghatározott és pontos APTI határok elérése céljából a használt laboratóriumi berendezés / teszt reagensek kalibrálhatók 0,15 µg/ml lepirudin (alsó határérték) és 1,5 µg/ml lepirudin (felső határérték) standardizált humán plazmához történő hozzáadásával (spiking).

Dózismódosítások:

- Minden, a céltartományon kívül eső APTI értéket először meg kell erősíteni, mielőtt a dózis módosítása tekintetében következtetést lehetne levonni belőle, hacsak klinikailag nem szükséges az azonnali beavatkozás.
- Ha a megerősített APTI érték a céltartomány fölött van, az infúziót két óráig le kell állítani. Az újraindításkor az infúzió sebességét 50%-kal csökkenteni kell (további intravénás bolus adására nincsen szükség). Az APTI értékét 4 órával később újra meg kell határozni.
- Ha a megerősített APTI érték a céltartomány alatt van, az infúzió sebességét 20%-kal növelni kell. Az APTI értékét 4 órával később újra meg kell határozni.
- A 0,21 mg/ttkg/óra infúziós sebességet általában nem szabad túllépni a véralvadási rendellenességeknek az ellenőrzése nélkül, amelyek megakadályozhatják a megfelelő APTI válasz kialakulását.

Ajánlások orális alvadásgátlásra átállítandó betegekben történő alkalmazáshoz

Ha egy beteg számára a Refludan terápia után orális alvadásgátlás céljából kumarin-származék (K-vitamin antagonist) adását tervezik, a következők szerint kell eljárni: a kumarin-származékok alkalmazását csak akkor szabad megkezdeni, ha a thrombocytaszám normalizálódik. A szándékolt fenntartó dózis adását telítő dózis nélkül kell megkezdeni. A protrombotikus hatások elkerülése céljából a kumarin megkezdésekor 4–5 napig tovább kell folytatni a parenterális alvadásgátló kezelést (további információkat lásd az orális antikoaguláns beteg tájékoztatójában). A parenterális készítmény adása akkor hagyható abba, ha az International Normalized Ratio – nemzetközi normalizált arány (INR) a kívánt céltartományon belül stabilizálódik.

Ajánlások vesekárosodott betegekben történő alkalmazáshoz

Mivel a lepirudin kiválasztása és metabolizációja csaknem kizárólag a vesén keresztül történik (lásd még 5.2 pont), az adagolás megkezdése előtt figyelembe kell venni a beteg vesefunkcióját. Vesekárosodás esetén még standard dózisok alkalmazása mellett is előfordulhat viszonylagos túlادagolás. Ezért ismert vagy gyanított veseelégtelenség (60 ml/perc alatti kreatinin clearance, vagy 15 mg/l [133 µmol/l] feletti kreatinin koncentráció érték) esetében a bolus dózist és az infúzió sebességét csökkenteni kell,

Klinikai vizsgálatokban a Refludan terápiás céllal nem adagolták jelentős vesekárosodásban szenvedő II. típusú HIT betegeknek. A következő dózisajánlások kis számú vesekárosodott betegben elvégzett egyetlen dózist alkalmazó vizsgálatok eredményein alapulnak. Ezért ezek az ajánlások csak tájékoztató jellegűeknek tekinthetők.

Amikor csak lehetséges, az adagmódosítást megbízható módszerrel (24 órás vizeletgyűjtés) nyert kreatinin clearance értékek alapján kell elvégezni. Minden más esetben a dóziskorrektúra a kreatinin érték alapján történik.

A bolus adagját minden esetben le kell csökkenteni 0,2 mg/ttkg-ra.

Az infúzió sebességét az 1. táblázatban foglaltak szerint kell csökkenteni. Az APTI további monitorozása elengedhetetlen.

1. táblázat: Az infúziós sebesség csökkentése vesekárosodásban szenvedő betegekben

Kreatinin clearance [ml/perc]	Kreatinin érték [mg/l (μmol/l)]	Korrigált infúziós sebesség [az eredeti dózis %-a]
45–60	16–20 (141–177)	50%
30–44	21–30 (178–265)	30%
15–29	31–60 (266–530)	15%
15 alatt*	60 (530)* felett	Az infúzió adásának kerülése vagy LEÁLLÍTÁSA!*

* Hemodialízissel kezelt betegekben vagy akut veseelégtelenség esetén (15 ml/perc alatti kreatinin clearance vagy 60 mg/l [530 μmol/l] feletti kreatinin érték), a Refludan-infúzió alkalmazását mellőzni kell, vagy le kell állítani.

Csak ha az APTI értékek leesnek az alsó terápiás határérték alá (lásd Monitorozás: céltartomány), kell fontolóra venni további 0,1 mg/ttkg intravénás bolus dózisok másnapenkénti alkalmazását.

Az alkalmazás módja

A liofolizátumot a 6.6 pontban leírtak szerint kell feloldani.

Kezdeti intravénás bolus

Intravénás bolus injekció számára 5 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges.

Az intravénás injekciót lassan kell beadni.

2. táblázat: Példák a testtömeg szerinti standard injekciós térfogatra

Testtömeg [kg]	Injekciós térfogat [ml]	
	0,4 mg/ttk dózis	0,2 mg/ttkg dózis
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

Intravénás infúzió:

Folyamatos intravénás infúzió számára 2 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges.

A perfúzor automata sebességét [ml per óra] a testtömegetől függően kell beállítani.

3. táblázat: Példák a testtömeg szerinti standard infúziós sebességre

Testtömeg [kg]	Infúzió sebessége [ml/óra]	
	0,15 mg/ttkg/óra dózis	0,1 mg/ttkg/óra dózis
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 Ellenjavallatok

- A lepirudinnal, a hirudinokkal vagy a segédanyagok bármelyikével szembeni ismert túlérzékenység
- Terhesség és szoptatás

Amennyiben aktív vérzés vagy vérzésre való hajlam áll fenn, általában nem tanácsos a Refludan alkalmazása. Az orvosnak ilyenkor gondosan kell mérlegelnie a Refludan adagolás kockázatait az előrelátható haszonnal egybevetve, számításba véve a vérzés kontrolljára szolgáló lehetséges eszközöket.

Ezek magába foglalják az alábbi állapotokat, amelyek a vérzés fokozottabb kockázatával járnak:

- nagyobb erek punkciója vagy szervbiopszia a közelmúltban
- véredények vagy szervek fejlődési rendellenességei
- a közelmúltban lezajlott cerebrovasculáris esemény, stroke vagy intracerebrális műtét
- súlyos nem kontrollált hypertonia
- bakteriális endocarditis
- előrehaladott vesebetegség
- haemorrhagiás diathesis
- nagyobb műtét a közelmúltban
- vérzés a közelmúltban (pl. intracranialis, gastrointestinalis, intraocularis, pulmonalis)
- a vérzés nyilvánvaló jelei
- a közelmúltban még aktív peptikus fekély
- 65 évnél idősebb életkor.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

- Anafilaxia: A Refludan allergiás reakciókat okozhat, ideértve az anafilaxiát és sokkot (lásd 4.8 pont) Végzetes kimenetelű anafilaxiás reakciókról számoltak be olyan betegekben, akik második vagy további terápiás kúra során kerültek ismételt kapcsolatba Refludannal. Ezért egy beteg ismételt Refludan kezelését megelőzően mérlegelni kell alternatív terápiás lehetőségeket. Mivel ezeket a reakciókat az immunrendszer közvetíti, a közelmúltban hirudinnal vagy hirudin analóggal kezelt betegek fokozott kockázatnak lehetnek kitéve. A Refludan kezelés megkezdésére csak olyan körülmények között szabad vállalkozni, ahol késedelem nélkül lehetőség van az esetleges orvosi segítségnyújtásra, és ahol az anafilaxiás reakciók kezelése biztosított.
- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy Refludan kezelésben részesültek.
- Vesekárosodás esetében még standard dozírozás mellett is kialakulhat viszonylagos túlادagolás. Ezért a kezelőorvosnak a készítmény adagolásának kockázatát gondosan mérlegelnie kell a várható előnyökkel szemben. Egyes vesekárosodásban szenvedő betegeket lehetséges, hogy ki kell zárni a lepirudinnal végzett kezelésből. Az infúzió sebességét ismert vagy gyanított veseelégtelenség esetén csökkenteni kell (lásd 4.2 és 5.2 pont).

- Nem állnak rendelkezésre tapasztalatok jelentős májkárosodásban szenvedő betegekkel. A májcirrózis befolyásolhatja a lepirudin vesén keresztül történő kiválasztódását is. A máj súlyos károsodása (pl.: májcirrózis) a K-vitamin függő véralvadási faktorok csökkent szintézise miatt kialakuló másodlagos alvadási zavarok következtében fokozhatja a lepirudin véralvadásgátló hatását.
- Antihirudin ellenanyagok képződését a II. típusú HIT betegek mintegy 40%-ában észlelték, és különösen olyan esetekben számoltak be ilyen jelenségről, amikor a kezelés időtartama meghaladta az öt napot. Ez a lepirudin véralvadásgátló hatásának fokozódását eredményezheti, vélhetően az aktív lepirudin-antihirudin komplexek elhúzódó vese kiválasztódása következtében. Ezért elhúzódó terápia esetén is szükség van az APTI szoros monitorozására. Nem merültek fel bizonyítékok a lepirudin neutralizációjára vagy pozitív antitest teszt eredményekkel összefüggésben allergiás reakció kialakulására.
- A II. típusú HIT betegek thrombolyticus készítményekkel kombinációban végzett kezelésével kapcsolatosan csak nagyon korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre. Mivel ebben a szituációban a súlyos vérzés kialakulásának kockázata meglehetősen komoly, ezért a Refludan dózisát lényegesen le kell csökkenteni. Jelenleg még nem ismeretesek az e körülmények közötti optimális Refludan dózisok értékei.
- Gyermekgyógyászati alkalmazás: Pediátriai betegekben a biztonságosságot és hatékonyságot eddig még nem állapították meg.
- Időskorúak: Az előrehaladott életkorú betegek vérzéses szövődmények tekintetében nagyobb kockázatnak vannak kitéve véralvadásgátló szerek alkalmazása esetén. A lepirudin adagolásánál figyelembe kell venni a vesefunkció csökkenésének lehetőségét idős betegekben. Speciális adagmódosításokra időskorú betegek esetében nincs szükség. Az adagmódosítások a vesefunkció, a testtömeg és az APTI alapján történnek (lásd a 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Kölcsönhatás-vizsgálatokat eddig még nem végeztek.

Egyidejű kezelés thrombolyticumokkal (pl. rt-PA vagy sztreptokináz):

- fokozhatja a vérzéses szövődmények kockázatát
- lényegesen fokozhatja a Refludan hatását az APTI megnyújtására.

Egyidejű kezelés kumarin-származékokkal (K-vitamin antagonisták) és a thrombocytá funkció befolyásoló gyógyszerekkel ugyancsak fokozhatja a vérzés kockázatát.

Eddig még nem értékelték ki egyidejű alkalmazását

az acetil-szalicilsavtól eltérő thrombocytá-ellenes szerekkel, mint például tiklopidinnel vagy klopidoogrellel,

GpIIb/IIIa receptor antagonistákkal, mint például eptifibatiddal, tirofibannal vagy abciximabbal, egyéb trombin gátlószerekkel, így például alacsony molekulásúlyú heparinokkal.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Refludan alkalmazásának biztonságosságát emberi terhességben és szoptatás alatt eddig még nem vizsgálták ki. Egy standard embrió-magzati toxicitási vizsgálatban az újszülött és anyai túlélés csökkenését figyelték meg.

Jelenleg még nem állnak rendelkezésre információk a Refludan szoptatás alatt történő alkalmazásáról.

A Refludan ezért nem adagolható terhes nőknek vagy szoptató anyáknak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Recludannal kezelt betegek által tapasztalt nemkívánatos hatások többsége általában a vérzéssel volt összefüggésben ($> 1/10$) volt. Az életet fenyegető vérzéses eseményeket (ideértve a koponyaűri vérzést is) nem gyakran ($> 1 / 1\,000$; $< 1 / 100$) jelentettek olyan betegekben, akiket akut coronaria szindrómával vontak be klinikai vizsgálatokba. A forgalomba hozatal utáni intenzív surveillance során heparin által előidézett II. típusú thrombocytopenia esetén a betegek 1%-ában számoltak be végzetes kimenetelű vérzésről, illetve 0,2% esetében koponyaűri vérzésről.

Nagyon gyakori ($>1/10$); Gyakori ($>1/100$, $<1/10$); Nem gyakori ($>1/1000$ $<1/100$); Ritka ($>1/10\,000$ $<1/1000$); Nagyon ritka ($<1/10\,000$)		
Szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek		Anafilaxiás/oid reakciók
Érrendszeri betegségek	Anémia vagy a hemoglobin szint csökkenése nyilvánvaló vérzési forrás nélkül. Hematóma Felszúrási hely vérzése Orrvérzés Hematúria Gastrointestinalis vérzés Vaginális vérzés Végbéltájéki vérzés Tüdővérzés Műtét utáni vérömleny Hemopericardium Koponyaűri vérzés	Hőhullámok Sokk, beleértve a halálos sokkot
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek		Köhögés Sípóló zörej Nehézlégzés
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei		Allergiás bőrreakciók (beleértve a bőrkivetést) Bőrviszketés Csalánkiütés Angioödéma (beleértve: arcödéma, nyelvödéma, gégeödéma)
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók		Láz Meghűlés Injekció helyének reakciói beleértve a fájdalmat.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a vérzés kockázata megnövekedhet.

Specifikus lepirudin ellenes antidotum jelenleg nem áll rendelkezésre. Amennyiben életet fenyegető vérzés fordul elő és szélsőségesen magas lepirudin plazmakoncentráció gyanúja vetődik fel, a következő ajánlásokat kell követni:

- Azonnal LE KELL ÁLLÍTANI a Recludan adagolását.
- Meg kell határozni az APTI és az egyéb szükséges véralvadási paraméterek értékét.
- Meg kell határozni a hemoglobinkoncentrációt és fel kell készülni a vérátömlesztésre.
- Követni kell a sokk-kezelés aktuális irányelveit.

Ezen túlmenően egyedi esetismertetések és *in vitro* adatok arra engednek következtetni, hogy akár a hemofiltráció, akár a hemodialízis (50 000 dalton felső határú, ún. high-flux dialízis membránok alkalmazásával) hasznos lehet ebben a helyzetben.

Sertésen elvégzett vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a von Willebrand faktor (vWF, 66 NE/ttkg) alkalmazása szignifikánsan csökkentette a vérzési időt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Trombózis elleni szerek – direkt thrombin gátló, ATC kód: B01AE02

A lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) élesztősejtekből származó rekombináns hirudin. A polipeptid 65 aminosavból áll, molekulásúlya 6979,5 dalton. A természetes hirudint kis mennyiségekben magasan homológ izo-polipeptidek formájában a *Hirudo medicinalis* piócafaj állítja elő.

A lepirudin a trombin erősen specifikus közvetlen gátlószere. Aktivitása egy kromogén teszt segítségével mérhető. Egy antitrombin egység (ATE) a hirudinnak az a mennyisége, amely egy egységnyi 89/588 WHO trombin preparátumot semlegesít. A lepirudin specifikus aktivitása megközelítőleg 16 000 ATE/mg.

Hatásmechanizmusa az antitrombin III-tól független. A thrombocyta IV. faktor nem gátolja a lepirudint. Egy hirudin molekula egy trombin molekulához kötődik, és ezáltal blokkolja a trombin trombogén aktivitását.

Ennek eredményeként minden trombinfüggő koagulációs tesztmérés érintett, pl. az APTI értékek dózisfüggő módon megnyúlnak.

A II. típusú HIT-re vonatkozó klinikai információk ebben az alkalmazási előírásban két olyan prospektív vizsgálat eredményein alapulnak, amelyek összesen 198 Recludannal kezelt II. típusú HIT betegre terjedtek ki. A II. típusú HIT thromboemboliás betegséggel indikációs körben (125 beteg) az általános mortalitás a vizsgálati időszak alatt mintegy 9% volt, míg amputációt 6%, újonnan fellépő thromboemboliás szövődményeket 10% esetben regisztráltak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lepirudin farmakokinetikai tulajdonságai intravénás adagolás után jól leírhatók két-kompartmentes modellel. A megoszlás lényegében az extracelluláris folyadékra szorítkozik, és megközelítőleg 10 perces kezdeti felezési idő jellemzi. Az elimináció egy első fokú folyamatot követ fiatal egészséges önkéntesekben, mintegy 1,3 órás terminális felezési idő mellett.

Mind a kiválasztás, mind a metabolizmus, a vesében zajlik le, és a beadott dózis kb. 45%-a mutatható ki a vizeletben. A beadott mennyiség mintegy 35%-a változatlan vegyület formájában választódik ki.

A lepirudin szisztémás clearance-e a fennálló glomerulus filtrációs rátával arányosan csökken. Nőbetegekben a szisztémás clearance mintegy 25%-kal alacsonyabb, mint férfibetegekben.

Idős betegekben a lepirudin szisztémás clearance mintegy 25%-kal alacsonyabb, mint fiatalabb betegekben. Önmagában az életkor a clearance mintegy 7%-os csökkenését okozza 30 és 70 éves kor között. A fiatal és időskorú betegek clearance-e közötti különbségek a vesefunkció terén fennálló különbségek következményei. A veseelégtelenség végstádiumában levő betegekben az eliminációs felezési idő mintegy 2 nap időtartamra történt megnyúlását figyelték meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

Egyetlen dózisú és ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok egereken, patkányokon és majmokon azokat a nemkívánatos hatásokat mutatták ki, amelyek a lepirudin felfokozott farmakodinámiás kihatásaitól várhatók. Majmokban retinavérzések fordultak elő. Ezen túlmenően patkányokban a regionális nyirokcsomók enyhe-mérsékelt fokú sinus histiocytosisát észlelték, valamint a lépben csökkent hemosziderin lerakódásokat figyeltek meg. A számos kezelt majomban megjelenő hirudinellenes antitestek a terminális felezési idő meghosszabbodását, és a lepirudin szisztémás expozíciójának megnövekedését eredményezték.

Mutagenitás

A lepirudin nem bizonyult mutagénnek vagy klasztogénnek az ilyen hatások kimutatására szolgáló standard vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

- mannit
- nátrium-hidroxid a pH 7 érték beállításához.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a készítmény kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerkészítményekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Feloldás után azonnal felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható.

Az üveget a külső csomagolásban kell tartani.

6.5 Csomagolás (jellege, anyaga, kiserelési egységek)

Injekciós üveg

Szintelen injekciós üveg (I. típusú üveg) brómbutil infúziós gumidugóval, lepattintható műanyag kupakkal és alumínium kupakkal lezárva.

Kiszerelések

- 1 injekciós üveg
- 10 injekciós üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános ajánlások

- A feloldást és a további hígítást steril körülmények között kell végezni.
- A feloldáshoz injekcióhoz való víz vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat használandó.
- A további hígításhoz 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat a megfelelő.

- A gyors, teljes feloldáshoz öntsön 0,4 ml oldószert az injekciós üvegbe és finoman rázza fel azt. A feloldáskor kevesebb, mint 3 perc alatt tiszta, színtelen oldat nyerhető.
- Zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.
- A feloldott készítményt azonnal fel kell használni.
- A készítményt beadás előtt szobahőmérsékletűre kell felmelegíteni.
- Minden fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell eltávolítani.
- Az injekció beadásához kizárólag polipropilénből készült fecskendő használható.

A 5 mg/ml koncentrációjú Recludan oldat elkészítése

Intravénás bolus injekcióhoz 5 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (20 mg lepirudin) 0,4 ml injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
- az 5 mg/ml végső koncentráció eléréséhez az oldatot steril, legalább 5 ml űrtartalmú, egyszer használatos fecskendőbe kell felszívni, és 4 ml osztérfogatra tovább hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával
- a végső oldatot testtömegtől függően kell adagolni (lásd 4.2. pont).

A 2 mg/ml koncentrációjú Recludan oldat elkészítése

Folyamatos intravénás infúzióhoz 2 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel két injekciós üveg tartalmát (egyenként 20 mg lepirudin) 0,4 ml oldószerezrel, amely vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat lehet.
- a 2 mg/ml végső koncentráció eléréséhez mindkét oldatot egy steril, 50 ml űrtartalmú, egyszer használatos perfúzor fecskendőbe szívja fel, és 9 hígítsa mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával 20 ml osztérfogatra.
- a perfúzor automata infúziós sebességét testtömegtől függően kell beállítani (lásd 4.2. pont).
- a perfúzor fecskendőt az infúzió megkezdését követően legalább 12 óránként cserélni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/97/035/001	REFLUDAN – 50 mg – por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz – 1 injekciós üveg
EU/1/97/035/002	REFLUDAN – 50 mg – por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz – 10 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Legelső engedélyezés dátuma: 13-03-1997

Legutolsó megújítás dátuma: 05-03-2007

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

II. SZ. MELLÉKLET

- A. A HATÓANYAG ELŐÁLLÍTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI
TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

**A. A HATÓANYAG ELŐÁLLÍTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJA**

A hatóanyag előállítójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA KÖTELEZŐ
FORGALMAZÁSI ÉS KIADHATÓSÁGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmény (Lásd I.sz. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

- **GYÓGYKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Nem értelmezhető

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON: 20 mg x 1 injekciós üveg

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Refludan 20 mg

Por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

lepirudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg lepirudin injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmazza a következőket is: mannit, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.

Oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (20 mg lepirudin) 0,4 ml injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml (0,9 %) nátrium-klorid oldattal. A felhasználás előtt további hígítás szükséges. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni

A zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható.
Az injekciós üveget a külső csomagolásban kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell megsemmisíteni.

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Nagy-Britannia

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/035/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

<Gy.sz.:> {szám}

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON: 20 mg x 10 injekciós üveg

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

Refludan 20 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz.

lepirudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg lepirudin injekciós üvegenként .

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmazza a következőket is: mannit, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 x 1 injekciós üveg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.

Oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (20 mg lepirudin) 0,4 ml injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml (0,9 %) nátrium-klorid oldattal. A felhasználás előtt további hígítás szükséges. Olvassa el a betegtájékoztatót használat előtt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni

A zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap/év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható.
Az injekciós üveget a külső csomagolásban kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell megsemmisíteni.

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Nagy-Britannia

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/035/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

<Gy.sz.:> {szám}

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer

15. ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CIMKÉJE: 20 mg

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refludan 20 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

Lepirudin

Intravénás használatra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

<Felhasználható: {hónap/év}>

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

<Gy.sz.:>{szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGBEN MEGADVA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON: 50 mg x 1 injekciós üveg

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

**Refludan 50 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz
lepirudin**

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg lepirudin injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmazza a következőket is: mannit, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz.

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.

Oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (50 mg lepirudin) 0,4 ml injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml (0,9 %) nátrium-klorid oldattal. A felhasználás előtt további hígítás szükséges. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni

A zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Az üveget a külső csomagolásban kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell megsemmisíteni.

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Nagy-Britannia

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/035/001

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

<Gy.sz.:> {szám}

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer

15. ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. INFORMÁCIÓ BRAILLE-ÍRÁSBAN

A Braille-írás mellőzésére vonatkozó kérelmet elfogadták

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON, ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON: 50 mg x 10 injekciós üveg

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE

**Refludan 50 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz
lepirudin**

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg lepirudin injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmazza a következőket is: mannit, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 x 1 injekciós üveg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz.

5. ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.

Oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (50 mg lepirudin) 0,4 ml injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml (0,9 %) nátrium-klorid oldattal. A felhasználás előtt további hígítás szükséges. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni

A zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható { hónap / év }

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Az injekciós üveget a külső csomagolásban kell tartani.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell megsemmisíteni.

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Nagy-Britannia

12. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/035/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

<Gy.sz.:> {szám}

14. KIADHATÓSÁG

Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszer

15. ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. INFORMÁCIÓ BRAILLE-ÍRÁSBAN

A Braille-írás mellőzésére vonatkozó kérelmet elfogadták

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CIMKÉJE: 50 mg

1. GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Refludan 50 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

Lepirudin

Intravénás használatra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

<Felhasználható: {hónap/év}>

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

<Gy.sz.:>{szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGBEN MEGADVA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓ A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Refludan 20 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

Lepirudin

Mielőtt elkezdené gyógyszerét alkalmazni, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- E gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Refludan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Refludan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Refludant
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Refludan-t tárolni
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A REFLUDAN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Refludan antitrombotikus gyógyszer.

Az antitrombotikumok a vérrögök kialakulásának (trombózis) megelőzésére szolgáló gyógyszerek.

A Refludan injekciós antitrombotikus kezelést igénylő, heparin által előidézett II. típusú trombocitopéniában (HIT heparin indukált trombocitopénia) és tromboembóliás betegségben szenvedő felnőtt betegek véralvadásgátlására alkalmazzák. A II. típusú HIT olyan betegség, amely heparint tartalmazó gyógyszerekkel végzett kezelés után fordulhat elő. Ez a heparinnal szemben kialakult bizonyos fajta allergiát jelent. A vérlemezkék (trombociták) túl alacsony számát és/vagy a véredényekben kialakuló vérrögök képződését (trombózis) eredményezheti.

Ez továbbá a szervekben is vérrögök lerakódásához vezethet.

2. TUDNIVALÓK A REFLUDAN ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Refludant:

- Ha allergiás (túlérzékeny) a lepirudinra, a hirudinokra vagy a Refludan bármely más összetevőjére.
- Amennyiben Ön terhes, vagy szoptat.

A Refludan fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Ha Önnek hajlama van a vérzésre, kezelőorvosa mérlegelni fogja a Refludan adagolás kockázatát használat szemben. Ezért kérjük, mondja el orvosának, ha az alábbiak közül valamelyik jelenleg fennáll vagy korábban fennállt

- Nagyobb erek vagy szervek közelmúltban lezajlott punkciója
- Véredények vagy szervek fejlődési rendellenességei
- A közelmúltban lezajlott szélütés, az agyat érintő sérülés vagy műtét
- magas vérnyomás
- A szívbelhártya gyulladása
- Előrehaladott vesebetegség

- Előrehaladott vérzési hajlam
- Nagyobb műtét a közelmúltban
- Vérzés a közelmúltban (pl. agyban, gyomorban/vékonybélben, szemben, tüdőben)
- A vérzés nyilvánvaló jelei
- A közelmúltban még aktív peptikus fekély
- A 65 évnél idősebb életkor

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha veseműködése csökkent vagy májcirrózisban (a máj előrehaladott betegsége) szenved, hogy ennek megfelelően csökkenthesse az alkalmazott dózist.

Ugyancsak tájékoztatnia kell kezelőorvosát arról, ha valaha is részesült Recludan, hirudin vagy hirudin analóg kezelésben.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

A vérrögök feloldására adott gyógyszerek, vagy a vérrögződés megelőzésére adott tabletták (kumarinok) egyidejű adása fokozhatja a vérzés kockázatát.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Recludan nem adható terhes nőknek vagy szoptató anyáknak.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A RECLUDANT

A kezelőorvosa az Ön klinikai állapotának, testsúlyának és bizonyos laboratóriumi leleteinek megfelelően fogja meghatározni és ellenőrizni az Ön Recludan kezelésének dózisát és időtartamát. Ha a Recludan alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

A megfelelő oldószerezettel feloldott Recludant vénába fogják beadni először injekcióban, majd utána infúzióban.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Recludan is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 emberből legalább 1)

Vérzés

A jelentett vérzésemények közé tartoztak az alábbiak: vérszegénység vagy hemoglobinszint csökkenése a vérzés nyilvánvaló forrása nélkül, véraláfutás, a szúrás helyéről kiinduló vérzések, orrvérzés, véres vizelet, gyomor-bélrendszeri vérzés, hüvelyi vérzés, végbélvérzés, tüdővérzés, műtét utáni vérömleny a mellüregben és a szívburokban, koponyaűri vérzés.

A súlyos vérzés, és különösen a koponyaűri vérzés végzetes kimenetelű lehet. A forgalomba hozatal utáni intenzív felügyelet során II. típusú HIT esetén a betegek 1%-ában számoltak be végzetes kimenetelű vérzésről, illetve 0,2% esetében koponyaűri vérzésről. A súlyos vérzés a keringő vértérfogat csökkenéséhez, vérnyomáscsökkenéshez, sokkhoz, valamint ezek klinikai következményeihez vezethet.

Ritka (1000-ből kevesebb mint 1 betegnél fordul elő)

- Allergiás bőrreakciók (ideértve a bőrkiütést), viszketést, hóhullámokat, lázat, hidegrázást.
- Anafilaxiás vagy anafilaktoid reakciók, ideértve a következőket: csalánkiütés, nehézlégzés (pl. görcsös légzés), köhögés, sípoló hang a légzésnél, folyadékgyülem a testben és a vérérdények

- belső falában (beleértve a következőket: arcödéma, nyelvduzzanat, toroködéma). Súlyos esetekben ezek sokkhoz és halálhoz vezethetnek.
- Az injekció beadási helyén fellépő reakciók, ideértve a fájdalmat.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A REFLUDAN-T TÁROLNI

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Refludant.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Az injekciós üveget a külső csomagolásban kell tartani.

A gyógyszert csak a csomagoláson feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni.

A zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni

A fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell megsemmisíteni.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Refludan

A készítmény hatóanyaga a lepirudin, mely élesztő sejtekből származó rekombináns DNS termék.

Az egyéb összetevők a mannit (E421) és nátrium-hidroxid a PH beállításához.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Refludan egy fehér por injekciós oldathoz vagy infúzióhoz, mely 1, vagy 10 injekciós üveget tartalmazó csomagokban kerül forgalomba. Egy injekciós üveg 20 mg lepidurint tartalmaz. Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {dátum}

A termékről részletesebb információ az Európai gyógyszerügynökség (EMA) weboldalán található
<http://www.emea.europa.eu>

<-----
Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra és kezelésre vonatkozó útmutatások:

Általános ajánlások

- A feloldást és a további hígítást steril körülmények között kell végezni.
- A feloldáshoz víz injekció számára, vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat használandó.
- A további hígításhoz 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat a megfelelő.
- A gyors, teljes feloldáshoz öntsön 0,4 ml oldószert a vákuum ampullába és finoman rázza fel azt. A feloldáskor kevesebb, mint 3 perc alatt tiszta, színtelen oldat nyerhető.
- Zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.
- A feloldott készítményt azonnal fel kell használni.
- A készítményt beadás előtt szobahőmérsékletűre kell felmelegíteni.
- Minden fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell eltávolítani.
- Az injekció beadásához kizárólag polipropilénből készült fecskendő használható.

A Refludan oldat elkészítése 5 mg/ml koncentrációban

Intravénás bolus injekcióhoz 5 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (20 mg lepirudin) 0,4 ml vízzel injekció számára, vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
- az 5 mg/ml végső koncentráció eléréséhez az oldatot steril, egyszer használatos fecskendőbe (legalább 5 ml űrtartalommal) kell átvinni, és 4 ml össztérfogatra tovább hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával
- a végső oldatot testtömegtől függően kell adagolni.

A Refludan oldat elkészítése 2 mg/ml koncentrációban

Folyamatos intravénás infúzióhoz 2 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel két injekciós üveg tartalmát (egyenként 20 mg lepirudin) 0,4 ml oldószerezrel, amely vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat lehet.
- a 2 mg/ml végső koncentráció eléréséhez mindkét oldatot egy steril, egyszer használatos perfúzorfecskendőbe (50 ml űrtartalommal) történő átvitelrel, és 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával 20 ml össztérfogatra kell tovább hígítani.
- a perfúzor automata infúziós sebességét testtömegtől függően kell beállítani.
- a perfúzor fecskendőt az infúzió megkezdését követően legalább 12 óránként cserélni kell.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓ A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Refludan 50 mg por oldatos injekcióhoz vagy oldatos infúzióhoz

Lepirudin

Mielőtt elkezdené gyógyszerét alkalmazni, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- E gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen betegségek esetén alkalmazható és hogyan fejti ki hatását a Refludan?
2. Tudnivalók a Refludan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Refludant
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Refludan-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A REFLUDAN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Refludan antithrombotikus gyógyszer.

Az antithrombotikumok a vérrögök kialakulásának (trombózis) megelőzésére szolgáló gyógyszerek.

A Refludan injekciós antithrombotikus kezelést igénylő, heparin által előidézett II. típusú thrombocytopoeniában (HIT) és II. típusú thromboemboliás betegségben szenvedő felnőtt betegek számára készült. A II. típusú HIT olyan betegség, amely heparint tartalmazó gyógyszerekkel végzett kezelés után fordulhat elő. Ez a heparinnal szemben kialakult bizonyos fajta allergiát jelent. A vérlemezkék (thrombocyták) túl alacsony számát és/vagy a véredényekben kialakuló rögök képződését (trombózis) eredményezheti.

Ez továbbá a szervekben vérrögök lerakódásához vezethet.

2. TUDNIVALÓK A REFLUDAN ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Refludant:

- Ha allergiás (túlérzékeny) a lepirudinra, a hirudinokra, vagy a Refludan bármely más segédanyagára.
- Amennyiben Ön állapotos, vagy szoptat.

A Refludan fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Ha Önnek hajlama van a vérzésre, kezelőorvosa mérlegelni fogja a Refludan adagolás kockázatát használat szemben. Ezért kérjük, mondja el orvosának, ha az alábbiak közül valamelyik fennáll:

- Nagyobb erek vagy szervek közelmúltban lezajlott punkciója
- véredények vagy szervek fejlődési rendellenességei
- a közelmúltban lezajlott stroke, az agyat érintő sérülés vagy műtét
- magas vérnyomás
- a szívbelhártya gyulladása
- előrehaladott vesebetegség

- előrehaladott vérzési hajlam
- nagyobb műtét a közelmúltban
- vérzés a közelmúltban (pl. agyban, gyomorban/vékonybélben, szemben, tüdőben)
- a vérzés nyilvánvaló jelei
- a közelmúltban még aktív peptikus fekély
- A 65 évnél idősebb életkor
-

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha csökkent vesefunkcióban vagy májcirrózisban (a máj előrehaladott betegsége) szenved, hogy ennek megfelelően csökkenthesse az alkalmazott dózist.

Ugyancsak tájékoztatnia kell kezelőorvosát arról, ha valaha is részesült Refludan, hirudin, vagy hirudin analóg kezelésben.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vénán keresztül kapható gyógyszereket is.

A vérrögök feloldására adott gyógyszerek, vagy a vérrögeképződés megelőzésére adott tabletták (kumarinok) egyidejű adása fokozhatja a vérzés kockázatát.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Refludan nem adagolható terhes asszonyoknak vagy szoptató anyáknak.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A REFLUDANT

A kezelőorvosa az Ön klinikai állapotának, testsúlyának és bizonyos laboratóriumi leleteinek megfelelően fogja meghatározni és ellenőrizni az Ön Refludan kezelésének dózisát és időtartamát. Ha úgy érzi, hogy a Refludan hatása túl erős vagy túl gyenge, beszélje meg ezt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A megfelelő oldószerezrel feloldott Refludant vénába fogják beadni először injekcióval, majd utána infúzióban.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Refludan is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 emberből legalább 1)

Vérzés

A jelentett vérzéses események közé tartoztak az alábbiak: vérszegénység vagy hemoglobinszint-csökkenés a vérzés nyilvánvaló forrása nélkül, véraláfutás, a szúrás helyéről kiinduló vérzések, orrvérzés, véres vizelet, gyomor-bélrendszeri vérzés, hüvelyi vérzés, végbélvérzés, tüdővérzés, műtét utáni vérömleny a mellüregben és a szívburokban, koponyaűri vérzés.

A súlyos vérzés, és különösen a koponyaűri vérzés végzetes kimenetelű lehet. A forgalomba hozatal utáni intenzív felügyelet során II. típusú HIT esetén a betegek 1%-ában számoltak be végzetes kimenetelű vérzésről, illetve 0,2% esetében koponyaűri vérzésről. A súlyos vérzés a keringő vértérfogat csökkenéséhez, vérnyomáscsökkenéshez, sokkhoz, valamint ezek klinikai következményeihez vezethet.

Ritka (1000-ből kevesebb mint 1 betegnél fordul elő)

Allergiás bőrreakciók (ideértve a bőrkiütést), viszketést, hőhullámokat, lázat, hidegrázást.

Anafilaxiás vagy anafilaktoid reakciók, ideértve a következőket: csalánkiütés, nehézlégzés (pl. görcsös légzés), köhögés, sípoló hang a légzésnél, folyadékgyülem a testben és a véredények

belső falában (beleértve a következőket: arcödéma, nyelvduzzanat, toroködéma). Súlyos esetekben ezek sokkhoz és halálhoz vezethetnek.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók, ideértve a fájdalmat.

- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A REFLUDAN-T TÁROLNI

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Refludant.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható.

Az injekciós üveget a külső csomagolásban kell tartani.

A feloldott készítményt azonnal fel kell használni

A zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.

A fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell eltávolítani.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Refludan

A készítmény hatóanyaga a lepirudin, mely élesztő sejtekből származó rekombináns DNS termék.

Az egyéb összetevők a mannit (E421) és nátrium-hidroxid a PH beállításához.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Refludan egy fehér por injekciós oldathoz vagy infúzióhoz, mely 1, vagy 10 injekciós üveget tartalmazó csomagokban kerül forgalomba. Egy üveg 50 mg lepidurint tartalmaz. Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerezés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {dátum}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

<-----
Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A felhasználásra és kezelésre vonatkozó útmutatások:

Általános ajánlások

- A feloldást és a további hígítást steril körülmények között kell végezni.
- A feloldáshoz víz injekció számára, vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat használandó.
- A további hígításhoz 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat a megfelelő.
- A gyors, teljes feloldáshoz öntsön 1 ml oldószert a vákuum ampullába és finoman rázza fel azt. A feloldáskor kevesebb, mint 3 perc alatt tiszta, színtelen oldat nyerhető.
- Zavaros vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.
- A feloldott készítményt azonnal fel kell használni.
- A készítményt beadás előtt szobahőmérsékletűre kell felmelegíteni.
- Minden fel nem használt oldatot megfelelőképpen kell eltávolítani.
- Az injekció beadásához kizárólag polipropilénből készült fecskendő használható.

A Refludan oldat elkészítése 5 mg/ml koncentrációban

Intravénás bolus injekcióhoz 5 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel egy injekciós üveg tartalmát (50 mg lepirudin) 1 ml vízzel injekció számára, vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.
- az 5 mg/ml végső koncentráció eléréséhez az oldatot steril, egyszer használatos fecskendőbe (legalább 10 ml űrtartalommal) kell átvinni, és 10 ml osztékfogatra tovább hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával
- a végső oldatot testtömegtől függően kell adagolni.

A Refludan oldat elkészítése 2 mg/ml koncentrációban

Folyamatos intravénás infúzióhoz 2 mg/ml koncentrációjú oldat szükséges:

- oldja fel két injekciós üveg tartalmát (egyenként 50 mg lepirudin) 1 ml oldószerezrel, amely vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat lehet.
- a 2 mg/ml végső koncentráció eléréséhez mindkét oldatot egy steril, egyszer használatos perfúzorfecskendőbe (50 ml űrtartalommal) történő átvitelrel, és 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldat, vagy 5% glukóz oldat használatával 50 ml osztékfogatra kell tovább hígítani.
- a perfúzor automata infúziós sebességét testtömegtől függően kell beállítani.
- a perfúzor fecskendőt az infúzió megkezdését követően legalább 12 óránként cserélni kell.