

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Medicinal product no longer authorised

1. HEITI LYFS

Refludan 20 mg stungulyfsstofn, lausn eða innrennslisstofn, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af lepírúdíni.

(Lepírúdín er lyf sem framleitt er með DNA samrunaerfðatækni úr gerfrumum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn-/innrennslisstofn, lausn.

Hvítt til næstum hvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til varnar blóðstorknun hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með blóðflagnafæð af völdum heparins (HIT (heparin-induced thrombocytopenia)) af gerð II og segamyndunarsjúkdóm sem þarfnast blóðsegavarnandi meðferðar með lyfjagjöf í æð.

Staðfesta skal sjúkdómsgreiningu með prófi á heparinhvetjandi örvun blóðflagna (heparín kekkjun) (HIPAA (heparin induced platelet activation assay)) eða jafngildu prófi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Refludan skal hefja undir leiðsögn læknis með reynslu í meðferð blóðstorkusjúkdóma.

Upphafsskammtur

Til varnar blóðstorknun hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með blóðflagnafæð af völdum heparins (HIT) af gerð II og segamyndunarsjúkdóm:

- 0,4 mg/kg líkamspunga gefið í bláæð sem hleðsluskammtur
- síðan eru gefin 0,15 mg/kg líkamspunga/klst. með sídreypi í bláæð í 2 – 10 sólarhringa eða lengur ef klínísk þörf er fyrir hendi.

Venjulega fer skammtur eftir líkamspyngd sjúklingsins. Þetta á við líkamspunga allt að 110 kg. Hjá sjúklingum sem eru þyngri en 110 kg ætti ekki að auka skammt fram yfir þann skammt sem ætlaður er fyrir 110 kg þunga sjúklinga (sjá einnig töflur 2 og 3 hér á eftir).

Eftirlit og breytingar á Refludan skömmtun

Hefðbundnar ráðleggingar

Eftirlit:

- Yfirleitt á að stilla skömmtun (innrennslishraða) í samræmi við aPTT (activated partial thromboplastin time).
- Í fyrstu skal mæla aPTT 4 klst. eftir að meðferð með Refludan hefst.

- Mæla á aPTT að minnsta kosti einu sinni á sólarhring. Nauðsynlegt getur verið að mæla hann oftari, t.d. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða ef blæðingarhætta er aukin.
- Markgildi aPTT (skammtabil – therapeutic window):
- Ef „Actin FS“ eða „Neothromtin“ eru notuð í sjálfvirkra blóðstorkumæla skal stefnt að 1,5 faldri til 3 faldri lengingu á aPTT miðað við eðlilegt viðmiðunargildi.
- Ef önnur prófunarefni eru notuð ætti að lækka efri mörk skammtabils aPTT í 2,5 falda lengingu á eðlilegu viðmiðunargildi.
- Til að ná ákveðnum og nákvæmum blóðstorkunartímamörkum má nota rannsóknastofutæki/prófunarefni sem eru kvörðuð með því að blanda saman stöðluðu plasma úr mönnum og 0,15 µg/ml af lepirúdín (lægri mörk) og 1,5 µg/ml af lepirúdín (efri mörk).

Breytingar á skammti:

- Staðfesta skal strax öll aPTT gildi sem eru utan skammtabils áður en ákvörðun er tekin um að breyta skammti nema bregðast þurfi við þegar í stað vegna klíníks ástands.
- Ef staðfest aPTT gildi er hærra en áætlað markgildi á að stöðva innrennsli í tvær klst. Þegar lyfjagjöf byrjar aftur á að draga úr innrennslis hraða um 50% (ekki á að gefa viðbótarhleðsluskammt í bláæð). Mæla skal aPTT aftur 4 klst. síðar.
- Ef staðfest aPTT gildi er lægra en áætlað markgildi á að auka innrennslis hraðann um 20%. Mæla skal aPTT aftur 4 klst. síðar.
- Yfirleitt ætti innrennslis hraði ekki að fara upp fyrir 0,21 mg/kg/klst. án þess að kannað sé hvort blóðstorkun sé óeðlileg en slíkt gæti komið í veg fyrir viðeigandi aPTT svörun.

Ráðleggingar um notkun hjá sjúklingum sem áætlað er að skipta yfir í notkun blóðþynningarlyfja til inntöku

Ef áætlað er að sjúklingur taki kúmarín afbrigði (K-vítamín hemla) sem blóðþynningarlyf til inntöku eftir Recludan meðferð, á eftirfarandi við: Aðeins skal hefja meðferð með kúmarín afbrigðum þegar blóðflagnafjöldi er að verða eðlilegur. Hefja skal meðferðina með þeim viðhaldsskammti sem stefnt er að án hleðsluskammts. Til þess að koma í veg fyrir prótombínáhrif, þegar meðferð með kúmaríni er hafin, skal halda meðferð áfram með lyfjagjöf blóðþynningarlyfja í æð í 4 til 5 daga (sjá fylgiseðil blóðþynningarlyfsins til inntöku til upplýsinga). Hægt er að stöðva lyfjagjöfina í æð þegar International Normalised Ratio (INR) er orðið stöðugt innan þess markgildis sem stefnt er að.

Ráðleggingar um notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem lepirúdín er nær eingöngu útskilið og umbrotið í nýrum (sjá einnig kafla 5.2) á að athuga nýrnastarfsemi sjúklings áður en meðferð hefst. Ef nýrnastarfsemi er skert gæti ofskömmun orðið jafnvel þegar venjulegir staðlaðir skammtar eru notaðir. Því verður að minnka hleðsluskammt og innrennslis hraða þegar vitað er eða grunur er um skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun undir 60 ml/mín. eða kreatínín gildi er hærra en 15 mg/l [133 µmol/l]).

Í klínískum rannsóknum var Recludan ekki gefið sjúklingum með HIT af gerð II og marktækt skerta nýrnastarfsemi í lækningalegu skyni. Eftirfarandi ráðleggingar um skammta eru byggðar á rannsóknum eftir gjöf eins skammts hjá fámennum hópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Þessar ráðleggingar eru því ekki endanlegar.

Ávallt þegar hægt er að koma því við, á að stilla skammta með hliðsjón af gildum kreatínín úthreinsunar sem fást með áreiðanlegum aðferðum (24 klst. söfnun á þvagi). Í öllum öðrum tilvikum á að stilla skammta með hliðsjón af kreatínín gildum.

Í öllum tilvikum verður að lækka hleðsluskammt í 0,2 mg/kg líkamspunga.

Innrennslis hraða verður að minnka í samræmi við töflu 1. Eftirlit með aPTT er skilyrði.

Tafla 1: Minnkun innrennslishraða hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Kreatínín úthreinsun [ml/mín.]	Kreatínín gildi [mg/l (µmól/l)]	Breytingar á innrennslishraða [% af venjulegum skammti]
45 - 60	16 - 20 (141 - 177)	50%
30 - 44	21 - 30 (178 - 265)	30%
15 - 29	31 - 60 (266 - 530)	15%
minni en 15*	hærra en 60 (530)*	forðist eða STÖÐVIÐ innrennsli !*

*Hjá sjúklingum í blóðskilun eða við bráða nýrnabilun (kreatínín úthreinsun minni en 15 ml/mín. eða kreatínín gildi er hærra en 60 mg/l [530 µmól/l]) á að forðast eða stöðva Refludan innrennsli. Íhuga má að gefa 0,1 mg/kg líkamsþunga viðbótarhleðsluskammt í bláæð annan hvern dag, en þó aðeins ef aPTT gildi er orðið lægra en neðri mörk skammtabils (sjáið Eftirlit: markgildi).

Lyfiagjöf

Frostþurrkað efnið er leyst upp eins og lýst er í kafla 6.6.

Upphafshleðsluskammtur gefinn í bláæð:

Við gjöf hleðsluskammts í bláæð þarf styrkleiki lausnarinnar að vera 5 mg/ml. Lyfinu á að sprauta hægt í bláæð.

Tafla 2: Dæmi um staðlað rúmmál stungulyfs miðað við líkamsþyngd

Líkamsþyngd [kg]	Rúmmál stungulyfs [ml]	
	Skammtur 0,4 mg/kg líkamsþyngd	Skammtur 0,2 mg/kg líkamsþyngd
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

Innrennsli í bláæð:

Við stöðugt innrennsli í bláæð þarf styrkleiki lausnarinnar að vera 2 mg/ml. Hraða sjálfvirkar dælu (perfusor automate) [ml á klst.] á að stilla í samræmi við líkamsþyngd.

Tafla 3: Dæmi um staðlaðan innrennslishraða í samræmi við líkamsþyngd

Líkamsþyngd [kg]	Innrennslishraði [ml/klst.]	
	Skammtur 0,15 mg/kg líkamsþyngd/klst.	Skammtur 0,1 mg/kg líkamsþyngd/klst.
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 Frábendingar

- Þekkt ofnæmi fyrir lepírúdíni, hírúdínnum eða einhverju hjálparefnanna.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Þegar virk blæðing eða blæðingarhætta er til staðar er yfirleitt ekki ráðlegt að gefa Refludan. Læknirinn ætti að meta vandlega hættu af gjöf Refludan á móti þeim ávinningi sem búist er við og taka tillit til hugsanlegra ráðstafana til að hafa stjórn á blæðingu.

Þetta á einkum við eftirfarandi aðstæður vegna aukinnar blæðingarhættu:

- Nýleg ástunga á stóra æð eða vefsýnataka úr líffæri.
- Afbrigðilegar æðar eða líffæri.
- Nýlegt heilablóðfall (cerebrovascular accident, stroke) eða skurðaðgerð á heila.
- Alvarlegur, ómeðhöndlaður háþrýstingur.
- Hjartabelsbólga (bacterial endocarditis).
- Skert nýrnastarfsemi sem fer versnandi.
- Blæðingarhneigð.
- Nýleg meiriháttar skurðaðgerð.
- Nýleg blæðing (t.d. innankúpu, í meltingarfærum, í auga, í lungum).
- Augljós merki um blæðingu.
- Nýlegt, virkt sár í maga, vélinda, eða skeifugörn.
- Aldur er >65 ár.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

- Bráðafnæmi: Refludan getur valdið ofnæmissvörunum þ.á m. bráðafnæmi og losti (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá ofnæmissvörunum, sem leitt hafa til dauða sjúklinga við endurtekna gjöf, í annari eða síðari meðferðarlotu. Þess vegna þarf að íhuga aðra meðferðar möguleika áður en ákveðið er að gefa sjúklingnum Refludan aftur. Þar sem þessar svaranir eru ónæmistengdar geta sjúklingar sem nýlega hafa verið útsettir fyrir hírúdíni eða hírúðínhlíðstæðum verið í aukinni hættu. Einungis skal hefja meðferð með Refludan þar sem auðvelt er að veita læknishjálp og þar sem aðgangur að meðferð við bráðafnæmissvörunum er til staðar.
- Upplýsa skal sjúklinga um að þeir hafi fengið meðhöndlun með Refludan.
- Ef nýrnastarfsemi er skert getur ofskömmun orðið jafnvel við notkun lægri skammta en staðlaðra. Því ætti læknirinn sem stjórnar meðferðinni að leggja ítarlegt mat á áhættu lyfjagjafar á móti ávinningi sem búist er við. Nauðsynlegt getur verið að útiloka sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi frá meðferð með lepírúdíni. Lækka verður innrennslishraðann ef vitað eða grunur er um skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- Engin reynsla er af notkun lepírúdíns hjá sjúklingum með marktækt skerta lifrastarfsemi. Verið getur að skorpulífur hafi áhrif á útskilnað lepírúdíns um nýru.
- Alvarlegur lifrarskaði (t.d. skorpulífur) getur aukið blóðþynningaráhrif lepírúdíns vegna blóðstorkubrests í kjölfar minnkaðrar framleiðslu K-vítamínháðra blóðstorkupáttá.
- Myndun and-hírúðín mótefna sást hjá um 40% sjúklinga með heparín-tengda blóðflagnafæð af gerð II og hefur einkum verið skýrt frá henni þegar meðferð hefur varað lengur en fimm daga. Þetta getur valdið auknum blóðþynningaráhrifum lepírúdíns, hugsanlega vegna seinkaðs brotthvarfs virkra lepírúðín-andhírúðínflétta um nýru. Strangt eftirlit með aPTT er því nauðsynlegt, einnig við langvarandi meðferð. Hvorki sáust vísbendingar um minnkandi virkni lepírúdíns né ofnæmi sem tengdust niðurstöðum úr jákvæðum mótefnaprófum.
- Mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir um meðferð sjúklinga með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II samhliða gjöf segaleysandi lyfja. Þar sem hættu á alvarlegum blæðingum er umtalsverð við þessar aðstæður ætti að draga verulega úr Refludan skammti. Ekki er vitað hver kjörskömmun Refludan er við þessar aðstæður.
- Notkun handa börnum: Öryggi og verkun hjá börnum hefur ekki verið staðfest.
- Aldraðir: Með hækkandi aldri er aukin hættu á blæðingarvandamálum þegar blóðþynningarlyf eru notuð. Taka verður tillit til möguleika á skertri nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum við skömmun lepírúdíns. Engar sértækar breytingar hafa verið gerðar á skömmum fyrir aldraða

sjúklinga. Breytingar á skömmtum grundvallast á nýrnastarfsemi, þyngd og aPTT (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinarrannsóknir á milliverkunum.

Samtímis meðferð með segaleysandi lyfjum (t.d. rt-PA eða streptókínasa) gæti

- aukið hættu á blæðingarvandamálum
- aukið áhrif Refludan á aPTT umtalsvert.

Samtímis meðferð með kúmarín afbrigðum (K-vítamín hemlum) og lyfjum sem hafa áhrif á starfsemi blóðflagna getur einnig aukið hættu á blæðingum.

Ekki hefur verið lagt mat á samtímis notkun

- blóðflögu hamlandi lyfja annarra en asetýlsalisýlsýru, eins og tíklópídíns eða klópídógreis,
- GpIIb/IIIa viðtaka blokka eins og eptífibatíð, tírófiban eða abcixímab,
- annarra trombín hemla eins og heparína með lágan sameindapunga.

4.6 Meðganga og brjóstagjöf

Öryggi af notkun Refludan á meðgöngu eða við brjóstagjöf hefur ekki verið staðfest hjá mönnum.

Í staðlaðri rannsókn á eiturverkunum á fósturvísa-fóstur sáust minnkandi lífslíkur afkvæma og mæðra.

Engar upplýsingar liggja eins og er fyrir um notkun Refludan hjá konum með barn á brjósti.

Refludan ætti því hvorki að gefa þunguðum konum né konum með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Flestar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Refludan tengdust yfirlætt blæðingu ($>1/10$). Sjaldan ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$) var tilkynnt um lífshættulegar blæðingar (þar með talin innankúpublæðing) hjá sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm sem tóku þátt í klínískum rannsóknum. Í efldu eftirliti eftir markaðstetningu lyfsins hjá HIT af gerð II, var tilkynnt um banvæna blæðingu hjá 1 % sjúklinga og innankúpublæðingu hjá 0,2 % sjúklinga.

Tilkynntar aukaverkanir með Refludan er að finna í töflunni hér að neðan:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$)		
Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Immune System Disorders		Bráðaofnæmisviðbrögð
Æðar	Blóðleysi eða fall hemóglóbín-gildis án sýnilegrar blæðingar Margúll Blæðing á stungustað Blóðnasir Blóðmiga Blæðing í meltingarvegi Blæðing í leggöngum Blæðing í endaparmi Blæðing í lungum Blæðing í fleiðruhol eftir skurðaðgerð Blóð í gollurshúsi Innankúpublæðing	Hitasteypa Lost, þar með talið banvænt lost
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti Sog Mæði
Húð og undirhúð		Ofnæmisviðbrögð í húð (þ.m.t. útbrot) Klái Ofsaklái Ofsabjúgur (þ.m.t. andlitsbjúgur, bjúgur í tungu, bjúgur í barkakýli)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Hiti Hrollur Viðbrögð á íkomustað þ.m.t. verkur.

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun getur hætt á blæðingum aukist.

Ekkert sértækt andefni gegn lepirúdíni er til eins og er. Ef lífshættulegar blæðingar verða og grunur er um alltof há gildi lepirúdíns í plasma á að fylgja eftirfarandi ráðleggingum:

- STÖÐVA skal gjöf Refludan þegar í stað.
- Mæla skal aPTT og aðra blóðstorkuþætti eftir því sem við á.
- Mæla skal blóðrauða og undirbúa blóðgjöf.
- Fylgja gildandi leiðbeiningum um meðferð á losti.

Auk þess hefur í nokkrum tilvikum verið skýrt frá og upplýsingar úr *in-vitro* rannsóknum benda til þess að annað hvort himnuskilun (haemofiltration) eða blóðskilun (haemodialysis) (með því að nota háflæðishimnur sem takmarkast við 50.000 Dalton) geti verið gagnlegar við þessar aðstæður.

Niðurstöður úr rannsóknum á svínum hafa sýnt að þegar von Willebrand þáttur (vWF (von Willebrand Factor), 66 a.e./kg líkamspýngdar) var notaður stýttist blæðingartíminn greinilega.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf – beinn trombín hemill, ATC flokkur: B01AE02

Lepírúdín ([Leu1, Thr2]-63-desúlfóhírúdín) er samruna hírúdín upprunnið úr gerfrumum. Fjölpeptíðið, sem er samansett úr 65 aminosýrum og hefur sameindapungann 6979,5 Dalton. Náttúrulegt hírúdín er framleitt í örlitlu magni sem hluti af fjölskyldu mjög einsleitra ísó-fjölpeptíða af blóðsugutegundinni *Hirudo medicinalis*.

Lepírúdín er mjög sértækur hemill með beina verkun á trombín. Virkni þess er mæld með litgreiningarprófi (chromogenic assay). Ein and-trombín eining (anti-thrombin unit (ATU)) er það magn hírúdíns sem gerir eina einingu WHO blöndu 89/588 af trombíni hlutlausu. Sértæk virkni lepírúdíns er um það bil 16.000 ATU/mg.

Verkunarháttur þess er óháður antithrombíni III. Blóðflögupáttur 4 hamlar ekki lepírúdín. Ein sameind hírúdíns bindur eina sameind af trombíni og blokkar þar með segamyndandi virkni trombíns. Þetta hefur því áhrif á próf á blóðstorknun sem er háð trombíni, t.d. verður skammtaháð hækkun á aPTT gildum.

Klínískar upplýsingar um blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II í þessari samantekt á eiginleikum lyfsins eru byggðar á upplýsingum úr tveimur framskyggnum rannsóknum sem 198 sjúklingar með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II tóku þátt í og voru meðhöndlaðir með Refludan. Við ábendingunni blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II ásamt segamyndunarsjúkdómi (125 sjúklingar) var heildardánartíðni um 9% á rannsóknartímabilinu en skýrt var frá 6% tilvika um aflímanir og nýrra segamyndunarvandamálum í annarri rannsókninni en 10% tilvika í hinni.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum lepírúdíns eftir gjöf í bláæð er vel lýst í tveggja hólfa líkani. Dreifing takmarkast í meginatriðum við utanfrumuvökva sem einkennist af upphaflegum helmingunartímanum sem er um 10 mínútur. Brotthvarf fylgir fyrsta stigs ferli sem einkennist af lokahelmingunartíma í kringum 1,3 klst. hjá ungum heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Bæði útskilnaður og umbrot eiga sér stað í nýrum og um 45% af gefnum skammti mælist í þvagi. Um 35% af skammtinum skilst út sem óbreytt efni.

Heildarúthreinsun lepírúdíns minnkar í réttu hlutfalli við þann gauksúunarhraða sem er til staðar. Hjá sjúklingum er heildarúthreinsun hjá konum um 25% minni en hjá körlum.

Hjá öldruðum sjúklingum er úthreinsun lepírúdíns um 25% minni en hjá ungum sjúklingum. Aldur einn og sér veldur 7% lækkun á úthreinsun á aldrinum 30 til 70 ár. Aðalmunurinn á úthreinsun milli ungra og aldraðra sjúklinga er vegna munar á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi hefur sést um 2 sólarhringa lenging á helmingunartíma útskilnaðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturvekanir

Rannsóknir á eiturvekunum í músum, rottum og öpum eftir einn skammt og eftir endurtekna skammta leiddu í ljós aukaverkanir sem hægt var að búast við í rannsókn á kröftugum lyfhrifum lepírúdíns. Í öpum urðu blæðingar í nethimnu. Ennfremur sáust væg til í meðallagi mikil trafrumnager í holum (sinushistiocytosis) í svæðaeitlum hjá rottum og minni járnútfelling í milta. Mótefni gegn hírúdín sem mynduðust í nokkrum öpum sem fengu lyfið leiddu til lengingar á lokahelmingunartíma og aukinnar almennrar útsetningar lepírúdíns.

Stökkbreytingar

Lepírúðin olli hvorki stökkbreytingum né litningaskemmdum í stöðluðum prófum á þessum áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

- Mannitól
- Natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig (pH) á 7.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun: Notið þegar í stað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettugalsið í ytri umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas:

Litlaust hettuglas úr gleri (gler af gerð I) lokað með gúmmítappa úr brómóbútýli ætluðum fyrir innrennslislausnir, með plastloki sem hægt er að fletta af og álhettu.

Pakkningar:

- Pakkning með 1 hettuglasi.
- Pakkning með 10 hettuglös.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar ráleggingar

- Smitgátar skal gætt viðblöndun og frekari þynning lyfsins.
- Vatn í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) er notað til að blanda lyfið.
- Til frekari þynningar hentar að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Til að blanda lyfið skjótt og að fullu má sprauta 0,4 ml af þynni í hettuglasið sem er lofttæmt og hrista varlega. Eftir blöndun fæst venjulega tær, litlausn lausn innan 3 mínútna.
- Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.
- Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.
- Lausnina á að hita að stofuhita fyrir lyfjagjöf.
- Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.
- Einungis má nota sprautur úr pólýprópýleni til að sprauta lyfinu.

Blöndun Refludan lausnar í 5 mg/ml styrkleika

- Við gjöf hleðsluskammts í bláæð þarf að nota lausn sem er 5 mg/ml að styrkleika:
- Blandið innihald eins hettuglass (20 mg af lepírúðini) með 0,4 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).

- Endanlegur styrkleiki 5 mg/ml fæst með því að flytja lausnina í sæfða, einnota sprautu (sem tekur að minnsta kosti 5 ml) og þynna hana frekar í 4 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Endanlega lausn á að gefa í samræmi við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Blöndun Refludan lausnar í 2 mg/ml styrkleika

- Við gjöf lyfsins með stöðugu innrennsli í bláæð þarf að nota lausn sem er 2 mg/ml styrkleika:
- Blandið innihald tveggja hettuglasa (sem hvort um sig inniheldur 20 mg af lepírúdíni) hvoru um sig með 0,4 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).
 - Endanlegur styrkleiki 2 mg/ml fæst með því að flytja lausnina úr báðum glösunum í eina sæfða, einnota sprautu (sem tekur 50 ml) og notuð er í gegnflæðitækið og þynna hana frekar í 20 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
 - Innrennslisraða sjálfvirku innrennslisdælnnar (prefusor automate) á að stilla í samræmi við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).
 - Skipta verður um sprautu í dælnni að minnsta kosti á 12 klst. fresti eftir að innrennsli hefst.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/035/003 REFLUDAN – 20 mg – stungulyfsstofn, lausn-/innrennslisstofn, lausn – 1 hettuglas

EU/1/97/035/004 REFLUDAN – 20 mg – stungulyfsstofn, lausn-/innrennslisstofn, lausn – 10 hettuglös

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13-03-1997

Dagsetning síðustu endurnýjunar: 05-03-2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Evrópsku lyfjastofnunarinnar (EMA)
<http://www.emea.europa.eu>

1. HEITI LYFS

Refludan 50 mg stungulyfsstofn, lausn eða innrennslisstofn, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af lepírúdíni.

(Lepírúdín er lyf sem framleitt er með DNA samrunaerfðatækni úr gerfrumum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn-/innrennslisstofn, lausn.

Hvítt til næstum hvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til varnar blóðstorknun hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með blóðflagnafæð af völdum heparins (HIT (heparin-induced thrombocytopenia)) af gerð II og segamyndunarsjúkdóm sem þarfnast blóðsegavarnandi meðferðar með lyfjagjöf í æð.

Staðfesta skal sjúkdómsgreiningu með prófi á heparinhvetjandi örvun blóðflagna (heparín kekkjun) (HIPAA (heparin induced platelet activation assay)) eða jafngildu prófi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Refludan skal hefja undir leiðsögn læknis með reynslu í meðferð blóðstorkusjúkdóma.

Upphafsskammtur

Til varnar blóðstorknun hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með blóðflagnafæð af völdum heparins (HIT) af gerð II og segamyndunarsjúkdóm:

- 0,4 mg/kg líkamspunga gefið í bláæð sem hleðsluskammtur
- síðan eru gefin 0,15 mg/kg líkamspunga/klst. með sídreypi í bláæð í 2 – 10 sólarhringa eða lengur ef klínísk þörf er fyrir hendi.

Venjulega fer skammtur eftir líkamspyngd sjúklingsins. Þetta á við líkamspunga allt að 110 kg. Hjá sjúklingum sem eru þyngri en 110 kg ætti ekki að auka skammt fram yfir þann skammt sem ætlaður er fyrir 110 kg þunga sjúklinga (sjá einnig töflur 2 og 3 hér á eftir).

Eftirlit og breytingar á Refludan skömmtun

Hefðbundnar ráðleggingar

Eftirlit:

- Yfirleitt á að stilla skömmtun (innrennslishraða) í samræmi við aPTT (activated partial thromboplastin time).
- Í fyrstu skal mæla aPTT 4 klst. eftir að meðferð með Refludan hefst.

- Mæla á aPTT að minnsta kosti einu sinni á sólarhring. Nauðsynlegt getur verið að mæla hann oftari, t.d. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða ef blæðingarhætta er aukin.
- Markgildi aPTT (skammtabil – therapeutic window):
- Ef „Actin FS“ eða „Neothromtin“ eru notuð í sjálfvirkra blóðstorkumæla skal stefnt að 1,5 faldri til 3 faldri lengingu á aPTT miðað við eðlilegt viðmiðunargildi.
- Ef önnur prófunarefni eru notuð ætti að lækka efri mörk skammtabils aPTT í 2,5 falda lengingu á eðlilegu viðmiðunargildi.
- Til að ná ákveðnum og nákvæmum blóðstorkunartímamörkum má nota rannsóknastofutæki/prófunarefni sem eru kvörðuð með því að blanda saman stöðluðu plasma úr mönnum og 0,15 µg/ml af lepirúdín (læгри mörk) og 1,5 µg/ml af lepirúdín (efri mörk).

Breytingar á skammti:

- Staðfesta skal strax öll aPTT gildi sem eru utan skammtabils áður en ákvörðun er tekin um að breyta skammti nema bregðast þurfi við þegar í stað vegna klíníks ástands.
- Ef staðfest aPTT gildi er hærra en áætlað markgildi á að stöðva innrennsli í tvær klst. Þegar lyfjagjöf byrjar aftur á að draga úr innrennslis hraða um 50% (ekki á að gefa viðbótarhleðsluskammt í bláæð). Mæla skal aPTT aftur 4 klst. síðar.
- Ef staðfest aPTT gildi er lægra en áætlað markgildi á að auka innrennslis hraðann um 20%. Mæla skal aPTT aftur 4 klst. síðar.
- Yfirleitt ætti innrennslis hraði ekki að fara upp fyrir 0,21 mg/kg/klst. án þess að kannað sé hvort blóðstorkun sé óeðlileg en slíkt gæti komið í veg fyrir viðeigandi aPTT svörum.

Ráðleggingar um notkun hjá sjúklingum sem áætlað er að skipta yfir í notkun blóðþynningarlyfja til inntöku

Ef áætlað er að sjúklingur taki kúmarín afbrigði (K-vítamín hemla) sem blóðþynningarlyf til inntöku eftir Recludan meðferð, á eftirfarandi við: Aðeins skal hefja meðferð með kúmarín afbrigðum þegar blóðflagnafjöldi er að verða eðlilegur. Hefja skal meðferðina með þeim viðhaldsskammti sem stefnt er að án hleðsluskammts. Til þess að koma í veg fyrir prótombínáhrif, þegar meðferð með kúmaríni er hafin, skal halda meðferð áfram með lyfjagjöf blóðþynningarlyfja í æð í 4 til 5 daga (sjá fylgiseðil blóðþynningarlyfsins til inntöku til upplýsinga). Hægt er að stöðva lyfjagjöfina í æð þegar International Normalised Ratio (INR) er orðið stöðugt innan þess markgildis sem stefnt er að.

Ráðleggingar um notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Þar sem lepirúdín er nær eingöngu útskilið og umbrotið í nýrum (sjá einnig kafla 5.2) á að athuga nýrnastarfsemi sjúklings áður en meðferð hefst. Ef nýrnastarfsemi er skert gæti ofskömmun orðið jafnvel þegar venjulegir staðlaðir skammtar eru notaðir. Því verður að minnka hleðsluskammt og innrennslis hraða þegar vitað er eða grunur er um skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun undir 60 ml/mín. eða kreatínín gildi er hærra en 15 mg/l [133 µmol/l]).

Í klínískum rannsóknum var Recludan ekki gefið sjúklingum með HIT af gerð II og marktækt skerta nýrnastarfsemi í lækningalegu skyni. Eftirfarandi ráðleggingar um skammta eru byggðar á rannsóknum eftir gjöf eins skammts hjá fámennum hópi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Þessar ráðleggingar eru því ekki endanlegar.

Ávallt þegar hægt er að koma því við, á að stilla skammta með hliðsjón af gildum kreatínín úthreinsunar sem fást með áreiðanlegum aðferðum (24 klst. söfnun á þvagi). Í öllum öðrum tilvikum á að stilla skammta með hliðsjón af kreatínín gildum.

Í öllum tilvikum verður að lækka hleðsluskammt í 0,2 mg/kg líkamspunga.

Innrennslis hraða verður að minnka í samræmi við töflu 1. Eftirlit með aPTT er skilyrði.

Tafla 1: Minnkun innrennslishraða hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Kreatínín úthreinsun [ml/mín.]	Kreatínín gildi [mg/l (µmól/l)]	Breytingar á innrennslishraða [% af venjulegum skammti]
45 - 60	16 - 20 (141 - 177)	50%
30 - 44	21 - 30 (178 - 265)	30%
15 - 29	31 - 60 (266 - 530)	15%
minni en 15*	hærra en 60 (530)*	forðist eða STÖÐVIÐ innrennsli !*

*Hjá sjúklingum í blóðskilun eða við bráða nýrnabilun (kreatínín úthreinsun minni en 15 ml/mín. eða kreatínín gildi er hærra en 60 mg/l [530 µmól/l]) á að forðast eða stöðva Refludan innrennsli. Íhuga má að gefa 0,1 mg/kg líkamspunga viðbótarhleðsluskammt í bláæð annan hvern dag, en þó aðeins ef aPTT gildi er orðið lægra en neðri mörk skammtabils (sjáið Eftirlit: markgildi).

Lyfiagjöf

Frostþurrkað efnið er leyst upp eins og lýst er í kafla 6.6.

Upphafshleðsluskammtur gefinn í bláæð:

Við gjöf hleðsluskammts í bláæð þarf styrkleiki lausnarinnar að vera 5 mg/ml. Lyfinu á að sprauta hægt í bláæð.

Tafla 2: Dæmi um staðlað rúmmál stungulyfs miðað við líkamspýngd

Líkamspýngd [kg]	Rúmmál stungulyfs [ml]	
	Skammtur 0,4 mg/kg líkamspýngd	Skammtur 0,2 mg/kg líkamspýngd
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

Innrennsli í bláæð:

Við stöðugt innrennsli í bláæð þarf styrkleiki lausnarinnar að vera 2 mg/ml. Hraða sjálfvirkar dælu (perfusor automate) [ml á klst.] á að stilla í samræmi við líkamspýngd.

Tafla 3: Dæmi um staðlaðan innrennslishraða í samræmi við líkamspýngd

Líkamspýngd [kg]	Innrennslishraði [ml/klst.]	
	Skammtur 0,15 mg/kg líkamspýngd/klst.	Skammtur 0,1 mg/kg líkamspýngd/klst.
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 Frábendingar

- Þekkt ofnæmi fyrir lepirúdíni, hírúdínnum eða einhverju hjálparefnanna.
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

Þegar virk blæðing eða blæðingarhætta er til staðar er yfirleitt ekki ráðlegt að gefa Refludan. Læknirinn ætti að meta vandlega hættu af gjöf Refludan á móti þeim ávinningi sem búist er við og taka tillit til hugsanlegra ráðstafana til að hafa stjórn á blæðingu.

Þetta á einkum við eftirfarandi aðstæður vegna aukinnar blæðingarhættu:

- Nýleg ástunga á stóra æð eða vefsýnataka úr líffæri.
- Afbrigðilegar æðar eða líffæri.
- Nýlegt heilablóðfall (cerebrovascular accident, stroke) eða skurðaðgerð á heila.
- Alvarlegur, ómeðhöndlaður háþrýstingur.
- Hjartabelsbólga (bacterial endocarditis).
- Skert nýrnastarfsemi sem fer versnandi.
- Blæðingarhneigð.
- Nýleg meiriháttar skurðaðgerð.
- Nýleg blæðing (t.d. innankúpu, í meltingarfærum, í auga, í lungum).
- Augljós merki um blæðingu.
- Nýlegt, virkt sár í maga, vélinda, eða skeifugörn.
- Aldur er >65 ár.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

- Bráðafnæmi: Refludan getur valdið ofnæmissvörunum þ.á m. bráðafnæmi og losti (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá ofnæmissvörunum, sem leitt hafa til dauða sjúklinga við endurtekna gjöf, í annari eða síðari meðferðarlotu. Þess vegna þarf að íhuga aðra meðferðar möguleika áður en ákveðið er að gefa sjúklingnum Refludan aftur. Þar sem þessar svaranir eru ónæmistengdar geta sjúklingar sem nýlega hafa verið útsettur fyrir hírúdíni eða hírúðínhlíðstæðum verið í aukinni hættu. Einungis skal hefja meðferð með Refludan þar sem auðvelt er að veita læknishjálp og þar sem aðgangur að meðferð við bráðafnæmissvörunum er til staðar.
- Upplýsa skal sjúklinga um að þeir hafi fengið meðhöndlun með Refludan.
- Ef nýrnastarfsemi er skert getur ofskömmun orðið jafnvel við notkun lægri skammta en staðlaðra. Því ætti læknirinn sem stjórnar meðferðinni að leggja ítarlegt mat á áhættu lyfjagjafar á móti ávinningi sem búist er við. Nauðsynlegt getur verið að útiloka sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi frá meðferð með lepirúdíni. Lækka verður innrennslisþráðann ef vitað eða grunur er um skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- **Engin reynsla er af notkun lepirúdíns hjá sjúklingum með marktækt skerta lifrastarfsemi. Verið getur að skorpulífur hafi áhrif á útskilnað lepirúdíns um nýru.** Alvarlegur lifrarskaði (t.d. skorpulífur) getur aukið blóðþynningaráhrif lepirúdíns vegna blóðstorkubrests í kjölfar minnkaðrar framleiðslu K-vítamínháðra blóðstorkupáttá.
- Myndun and-hírúðín mótefna sást hjá um 40% sjúklinga með heparín-tengda blóðflagnafæð af gerð II og hefur einkum verið skýrt frá henni þegar meðferð hefur varað lengur en fimm daga. Þetta getur valdið auknum blóðþynningaráhrifum lepirúdíns, hugsanlega vegna seinkaðs brotthvarfs virkra lepirúðín-andhírúðínflétta um nýru. Strangt eftirlit með aPTT er því nauðsynlegt, einnig við langvarandi meðferð. Hvorki sáust vísbendingar um minnkandi virkni lepirúdíns né ofnæmi sem tengdust niðurstöðum úr jákvæðum mótefnaprófum.
- Mjög takmörkuð reynsla liggur fyrir um meðferð sjúklinga með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II samhliða gjöf segaleysandi lyfja. Þar sem hættu á alvarlegum blæðingum er umtalsverð við þessar aðstæður ætti að draga verulega úr Refludan skammti. Ekki er vitað hver kjörskömmun Refludan er við þessar aðstæður.
- Notkun handa börnum: Öryggi og verkun hjá börnum hefur ekki verið staðfest.
- Aldraðir: Með hækkandi aldri er aukin hættu á blæðingarvandamálum þegar blóðþynningarlyf eru notuð. Taka verður tillit til möguleika á skertri nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum við skömmun lepirúdíns. Engar sértækar breytingar hafa verið gerðar á skömmum fyrir aldraða

sjúklinga. Breytingar á skömmtum grundvallast á nýrnastarfsemi, þyngd og aPTT (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum.

Samtímis meðferð með segaleysandi lyfjum (t.d. rt-PA eða streptókínasa) gæti

- aukið hættu á blæðingarvandamálum
- aukið áhrif Refludan á aPTT umtalsvert.

Samtímis meðferð með kúmarín afbrigðum (K-vítamín hemlum) og lyfjum sem hafa áhrif á starfsemi blóðflagna getur einnig aukið hættu á blæðingum.

Ekki hefur verið lagt mat á samtímis notkun

- blóðflögu hamlandi lyfja annarra en asetýlsalisýlsýru, eins og tíklópídíns eða klópídógreis,
- GpIIb/IIIa viðtaka blokka eins og eptífibatíð, tírófiban eða abcixímab,
- annarra trombín hemla eins og heparína með lágan sameindapunga.

4.6 Meðganga og brjóstagjöf

Öryggi af notkun Refludan á meðgöngu eða við brjóstagjöf hefur ekki verið staðfest hjá mönnum.

Í staðlaðri rannsókn á eiturverkunum á fósturvísa-fóstur sáust minnkandi lífslíkur afkvæma og mæðra.

Engar upplýsingar liggja eins og er fyrir um notkun Refludan hjá konum með barn á brjósti.

Refludan ætti því hvorki að gefa þunguðum konum né konum með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Flestar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Refludan tengdust yfirlætt blæðingu ($>1/10$). Sjaldan ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$) var tilkynnt um lífshættulegar blæðingar (þar með talin innankúpublæðing) hjá sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm sem tóku þátt í klínískum rannsóknum. Í efldu eftirliti eftir markaðstetningu lyfsins hjá HIT af gerð II, var tilkynnt um banvæna blæðingu hjá 1 % sjúklinga og innankúpublæðingu hjá 0,2 % sjúklinga.

Tilkynntar aukaverkanir með Refludan er að finna í töflunni hér að neðan:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$)		
Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Immune System Disorders		Bráðaofnæmisviðbrögð
Æðar	Blóðleysi eða fall hemóglóbín-gildis án sýnilegrar blæðingar Margúll Blæðing á stungustað Blóðnasir Blóðmiga Blæðing í meltingarvegi Blæðing í leggöngum Blæðing í endaparmi Blæðing í lungum Blæðing í fleiðruhol eftir skurðaðgerð Blóð í gollurshúsi Innankúpublæðing	Hitasteypa Lost, þar með talið banvænt lost
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti Sog Mæði
Húð og undirhúð		Ofnæmisviðbrögð í húð (þ.m.t. útbrot) Klái Ofsaklái Ofsabjúgur (þ.m.t. andlitsbjúgur, bjúgur í tungu, bjúgur í barkakýli)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Hiti Hrollur Viðbrögð á íkomustað þ.m.t. verkur.

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun getur hætt á blæðingum aukist.

Ekkert sértækt andefni gegn lepirúdíni er til eins og er. Ef lífshættulegar blæðingar verða og grunur er um alltof há gildi lepirúdíns í plasma á að fylgja eftirfarandi ráðleggingum:

- STÖÐVA skal gjöf Refludan þegar í stað.
- Mæla skal aPTT og aðra blóðstorkuþætti eftir því sem við á.
- Mæla skal blóðrauða og undirbúa blóðgjöf.
- Fylgja gildandi leiðbeiningum um meðferð á losti.

Auk þess hefur í nokkrum tilvikum verið skýrt frá og upplýsingar úr *in-vitro* rannsóknum benda til þess að annað hvort himnuskilun (haemofiltration) eða blóðskilun (haemodialysis) (með því að nota háflæðishimnur sem takmarkast við 50.000 Dalton) geti verið gagnlegar við þessar aðstæður.

Niðurstöður úr rannsóknum á svínum hafa sýnt að þegar von Willebrand þáttur (vWF (von Willebrand Factor), 66 a.e./kg líkamspýngdar) var notaður stýttist blæðingartíminn greinilega.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf– beinn trombín hemill, ATC flokkur: B01AE02

Lepírúdín ([Leu1, Thr2]-63-desúlfóhírúdín) er samruna hírúdín upprunnið úr gerfrumum. Fjölpeptíðið, sem er samansett úr 65 aínósýrum og hefur sameindapungann 6979,5 Dalton. Náttúrulegt hírúdín er framleitt í örlitlu magni sem hluti af fjölskyldu mjög einsleitra ísó-fjölpeptíða af blóðsugutegundinni *Hirudo medicinalis*.

Lepírúdín er mjög sértækur hemill með beina verkun á trombín. Virkni þess er mæld með litgreiningarprófi (chromogenic assay). Ein and-trombín eining (anti-thrombin unit (ATU)) er það magn hírúdíns sem gerir eina einingu WHO blöndu 89/588 af trombíni hlutlausa. Sértæk virkni lepírúdíns er um það bil 16.000 ATU/mg.

Verkunarháttur þess er óháður antithrombíni III. Blóðflögupáttur 4 hamlar ekki lepírúdín. Ein sameind hírúdíns bindur eina sameind af trombíni og blokkar þar með segamyndandi virkni trombíns. Þetta hefur því áhrif á próf á blóðstorknun sem er háð trombíni, t.d. verður skammtaháð hækkun á aPTT gildum.

Klínískar upplýsingar um blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II í þessari samantekt á eiginleikum lyfsins eru byggðar á upplýsingum úr tveimur framskyggnum rannsóknum sem 198 sjúklingar með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II tóku þátt í og voru meðhöndlaðir með Refludan. Við ábendingunni blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II ásamt segamyndunarsjúkdómi (125 sjúklingar) var heildardánartíðni um 9% á rannsóknartímabilinu en skýrt var frá 6% tilvika um aflímanir og nýrra segamyndunarvandamálum í annarri rannsókninni en 10% tilvika í hinni.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörfum lepírúdíns eftir gjöf í bláæð er vel lýst í tveggja hólfa líkani. Dreifing takmarkast í meginatriðum við utanfrumuvökva sem einkennist af upphaflegum helmingunartímanum sem er um 10 mínútur. Brotthvarf fylgir fyrsta stigs ferli sem einkennist af lokahelmingunartíma í kringum 1,3 klst. hjá ungum heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Bæði útskilnaður og umbrot eiga sér stað í nýrum og um 45% af gefnum skammti mælist í þvagi. Um 35% af skammtinum skilst út sem óbreytt efni.

Heildarúthreinsun lepírúdíns minnkar í réttu hlutfalli við þann gauksíunarhraða sem er til staðar. Hjá sjúklingum er heildarúthreinsun hjá konum um 25% minni en hjá körlum.

Hjá öldruðum sjúklingum er úthreinsun lepírúdíns um 25% minni en hjá ungum sjúklingum. Aldur einn og sér veldur 7% lækkun á úthreinsun á aldrinum 30 til 70 ár. Aðalmunurinn á úthreinsun milli ungra og aldriðra sjúklinga er vegna munar á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi hefur sést um 2 sólarhringa lenging á helmingunartíma útskilnaðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturvekanir

Rannsóknir á eiturvekunum í músum, rottum og öpum eftir einn skammt og eftir endurtekna skammta leiddu í ljós aukaverkanir sem hægt var að búast við í rannsókn á kröftugum lyfhrifum lepírúdíns. Í öpum urðu blæðingar í nethimnu. Ennfremur sáust væg til í meðallagi mikil traffrumnager í holum (sinushistiocytosis) í svæðaeitlum hjá rottum og minni járnútfelling í milta. Mótefni gegn hírúdín sem mynduðust í nokkrum öpum sem fengu lyfið leiddu til lengingar á lokahelmingunartíma og aukinnar almennrar útsetningar lepírúdíns.

Stökkbreytingar

Lepírúðin olli hvorki stökkbreytingum né litningaskemmdum í stöðluðum prófum á þessum áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

- Mannitól
- Natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig (pH) á 7.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun: Notið þegar í stað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas:

Litlaust hettuglas úr gleri (gler af gerð I) lokað með gúmmítappa úr brómóbútýli ætluðum fyrir innrennslislausnir, með plastloki sem hægt er að fletta af og álhettu.

Pakkningar:

- Pakkning með 1 hettuglasi.
- Pakkning með 10 hettuglösum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar ráleggingar

- Smitgátar skal gætt viðblöndun og frekari þynning lyfsins.
- Vatn í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) er notað til að blanda lyfið.
- Til frekari þynningar hentar að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Til að blanda lyfið skjótt og að fullu má sprauta 0,4 ml af þynni í hettuglasið sem er lofttæmt og hrista varlega. Eftir blöndun fæst venjulega tær, litlausn lausn innan 3 mínútna.
- Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.
- Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.
- Lausnina á að hita að stofuhita fyrir lyfjagjöf.
- Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.
- Einungis má nota sprautur úr pólýprópýleni til að sprauta lyfinu.

Blöndun Refludan lausnar í 5 mg/ml styrkleika

- Við gjöf hleðsluskammts í bláæð þarf að nota lausn sem er 5 mg/ml að styrkleika:
- Blandið innihald eins hettuglass (50 mg af lepirúðini) með 1 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).

- Endanlegur styrkleiki 5 mg/ml fæst með því að flytja lausnina í sæfða, einnota sprautu (sem tekur að minnsta kosti 10 ml) og þynna hana frekar í 10 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Endanlega lausn á að gefa í samræmi við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Blöndun Refludan lausnar í 2 mg/ml styrkleika

- Við gjöf lyfsins með stöðugu innrennsli í bláæð þarf að nota lausn sem er 2 mg/ml styrkleika:
- Blandið innihald tveggja hettuglasa (sem hvort um sig inniheldur 50 mg af lepírúdíni) hvoru um sig með 1 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).
 - Endanlegur styrkleiki 2 mg/ml fæst með því að flytja lausnina úr báðum glösunum í eina sæfða, einnota sprautu (sem tekur 50 ml) og notuð er í gegnflæðitækið og þynna hana frekar í 20 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
 - Innrennslisraða sjálfvirku innrennslisdælnnar (prefusor automate) á að stilla í samræmi við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).
 - Skipta verður um sprautu í dælnni að minnsta kosti á 12 klst. fresti eftir að innrennsli hefst.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/035/001 REFLUDAN – 50 mg – stungulyfsstofn, lausn-/innrennslisstofn, lausn – 1 hettuglas

EU/1/97/035/002 REFLUDAN – 50 mg – stungulyfsstofn, lausn-/innrennslisstofn, lausn – 10 hettuglös

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu dagsetningar markaðsleyfis: 13-03-1997

Dagsetning endurnýjunar: 05-03-2007

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Evrópsku lyfjastofnunarinnar (EMA)

<http://www.emea.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGA VIRKS EFNIS OG
FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGA VIRKS EFNIS OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilega virks efnis

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA BIRGÐAHALD OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA BIRGÐAHALD OG NOTKUN**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
FYLGISEÐILL

Medicinal product no longer authorised

A. ÁLETRANIR

Medicinal product no longer authorised

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA: 20 mg x 1 HETTUGLAS****1. HEITI LYFSINS**

Refludan 20 mg stungulyfs-/innrennslisstofn
lepírúdín

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 20 mg af lepírúdíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Mannitól, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas af stungulyfs-/innrennslisstofni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Blandið innihald eins hettuglass (20 mg af lepírúdíni) með 0,4 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Nauðsynlegt er að þynna lyfið frekar fyrir notkun. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.

Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/035/003

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA: 20 mg x 10 HETTUGLÖS

1. HEITI LYFSINS

Refludan 20 mg stungulyfs-/innrennslisstofn

lepírúdín

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 20 mg af lepírúdíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Mannitól, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 hettuglas af stungulyfs-/innrennslisstofni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Blandið innihald eins hettuglass (20 mg af lepírúdíni) með 0,4 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Nauðsynlegt er að þynna lyfið frekar fyrir notkun. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.

Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/035/004

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS: 20 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Refludan 20 mg stungulyfs-/innrennslisstofn

Lepírúdín

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot {númer}

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA: 50 mg x 1 HETTUGLAS****1. HEITI LYFSINS**

**Refludan 50 mg stungulyfs-/innrennslisstofn
lepírúdín**

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 50 mg af lepírúdíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Mannítól, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas af stungulyfs-/innrennslisstofni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Blandið innihald eins hettuglass (50 mg af lepírúdíni) með 1 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Nauðsynlegt er að þynna lyfið frekar fyrir notkun. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.

Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/035/001

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA: 50 mg x 10 HETTUGLÖS****1. HEITI LYFSINS****Refludan 50 mg stungulyfs-/innrennslisstofn
lepírúdín****2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 50 mg af lepírúdíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Mannítól, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 hettuglas af stungulyfs-/innrennslisstofni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Blandið innihald eins hettuglass (50 mg af lepírúdíni) með 1 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%). Nauðsynlegt er að þynna lyfið frekar fyrir notkun. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.

Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/97/035/002

13. LOTUNÚMER

Lot {númer}

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS: 50 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Refludan 50 mg stungulyfs-/innrennslisstofn

Lepírúdín

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot {númer}

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

B. FYLGISEÐILL

Medicinal product no longer authorised

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Refludan 20 mg stungulyfs-/innrennslisstofn Lepírúdín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum eru upplýsingar um:

1. Hvað Refludan er og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Refludan
3. Hvernig á að nota Refludan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Refludan
6. Aðrar upplýsingar

1. HVAD REFLUDAN ER OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Refludan er segavarnarlyf.

Segavarnarlyf eru lyf, sem koma í veg fyrir myndun blóðkekkja (blóðtappa).

Refludan er notað til að koma í veg fyrir blóðstorknun hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT (heparin-induced thrombocytopenia)) af gerð II og segamyndunarsjúkdóm þegar gefa þarf segavarnarlyf með inndælingu. Blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II er sjúkdómur sem getur átt sér stað eftir að þér hafa verið gefin lyf sem innihalda heparín. Það myndar nokkurs konar ofnæmi fyrir heparíni. Þetta getur valdið því að blóðflögur verða of fáar og/eða kekkjum í æðum (blóðtappar). Þetta getur einnig valdið því að blóðtappar setjist að í líffærum.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA REFLUDAN

Ekki má nota Refludan

- ef þú ert með ofnæmi fyrir lepirúdíni, hírúdínunum eða einhverju öðru innihaldsefni Refludan.
- ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Refludan

Ef þú er með blæðingartilhneigingu mun lækinn meta áhættu af Refludan gjöf gegn ávinningi. Því ert þú vinsamlegast beðin/n að segja læknum frá því ef þú hefur eða hefur fengið:

- Nýlega ástungu á stóra æð eða líffæri.
- Afbrigðilegar æðar eða líffæri.
- Nýlega heilablæðingu, heilablóðfall eða skurðaðgerð sem snertir heilann.
- Háan blóðþrýsting.
- Bólgur í innri himnu hjartans.
- Nýrnasjúkdóm sem fer versnandi.
- Blæðingartilhneigingu sem fer versnandi.
- Nýlega meiriháttar skurðaðgerð.
- Nýlega blæðingu (t.d. í heila, maga/þörmum, augum, lungum).
- Augljós merki um blæðingu.

- Nýlegt virkt sár í maga, vélinda eða skeifugörn.
- Ert eldri en 65 ára.

Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú er með skerta nýrnastarfsemi eða skorpulífur (versandi lifrarsjúkdóm) þar sem hann mun þá lækka lyfjaskammtinn.

Þú skalt einnig greina læknum frá því ef þú hefur einhvern tímann áður fengið Refludan, hírúðín eða hírúðínhlíðstæðu.

Notkun annarra lyfja

Upplýsið lækinn eða lyfjafræðing ef önnur lyf eru notuð eða hafa verið notuð nýverið, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Lyf sem notuð eru til að leysa upp kekki eða töflur sem notaðar eru til að koma í veg fyrir myndun þeirra (kúmarín) geta aukið hættu á blæðingum þegar þau eru gefin samtímis.

Meðganga og brjóstagið

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Refludan ætti hvorki að gefa barnshafandi konum né konum með barn á brjósti.

3. HVERNIG Á AÐ NOTA REFLUDAN

Læknirinn mun ákveða og fylgjast með skömmtun lyfsins og lengd meðferðarinnar með Refludan í samræmi við heilsufarslegt ástand þitt, líkamsþyngd og ákveðin rannsóknargildi.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Refludan vera of mikil eða of lítil.

Eftir að Refludan hefur verið blandað með viðeigandi leysi er það gefið í bláæð, annað hvort með inndælingu eða innrennsli.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Refludan valdið aukaverkunum, þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (minnst 1 af hverjum 10 einstaklingum)

– Blæðing

Blæðingartilvik sem skýrt hefur verið frá: Blóðleysi eða lækun á gildum blóðrauða án þess að greinilegt sé hvar blæðir, marblettir, blæðingar frá stungustað, blóðnasir, blóð í þvagi, blæðingar í meltingarvegi, blæðingar frá fæðingarvegi, blæðingar í endaþarmi, lungnablæðingar, blæðingar í brjóstholi og í kringum hjartað eftir skurðaðgerðir, blæðingar í heila.

Alvarlegar blæðingar og þó einkum blæðingar í heila geta verið lífshættulegar. Við nákvæmt eftirlit á blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II eftir markaðssetningu lyfsins var skýrt frá blæðingum sem ollu dauða hjá 1% sjúklinga og blæðingum í heila hjá 0,2% sjúklinga. Alvarlegar blæðingar geta valdið minnkuðu blóðrúmmáli í blóðrás, lágun blóðþrýstingi, losti og fylgikvillum þeirra.

Sjaldgæfar (færri en 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)– Ofnæmi í húð (útbrot þar með talin), kláði, hitasteypur, hækkaður líkamshiti, kuldahrollur.

– Bráðafnæmi þar með talinn ofsakláði, erfiðleikar við öndun (t.d. nokkurs konar krampar), hósti, hvæsandi hljóð við öndun, vökvasöfnun á líkamanum og innri æðaveggjum (þar með talinn: andlitsbjúgur, bjúgur í tungu, bjúgur í hálsi). Í alvarlegri tilvikum getur þetta leitt til losts og dauða.

– Óþægindi á stungustað, þar með talinn verkur.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG Á AÐ GEYMA REFLUDAN

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Refludan eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og hettuglasi á eftir FYRN.

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni.

Notið Refludan ekki ef lausnin er skýjuð eftir blöndun eða ef agnir eru í henni.

Lausnina á að nota þegar í stað eftir blöndun.
Farga á ónotaðri lausn á viðunandi hátt.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Refludan

Virka innihaldsefnið er lepirúdín, framleitt með DNA-samrunaerfðatækni í gerfrumum.

Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421) og natríumhýdroxíð til pH stillingar.

Útlit Refludan og pakkningastærð

Refludan er hvítur stofn fyrir stungulyf/innrennsli sem fæst í hettuglasi með 20 mg af lepirúdíni. Refludan er fáanlegt í pakkningum með 1 eða 10 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {dagsetning}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Evrópsku lyfjastofnunarinnar (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>

<-----
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Almennar ráleggingar

- Gæta skal smitgátar við blöndun og frekari þynning lyfsins.
- Vatn í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) er notað til að blanda lyfið.
- Til frekari þynningar hentar að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Til að blanda lyfið skjótt og að fullu má sprauta 0,4 ml af þynni í hettuglasið sem er lofttæmt og hrista varlega. Eftir blöndun fæst venjulega tær, litlausn lausn innan 3 mínútna.
- Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.
- Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.
- Lausnina á að hita að stofuhita fyrir lyfjagjöf.
- Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.
- Einungis má nota sprautur úr pólýprópýleni til að sprauta lyfinu.

Blöndun Refludan lausnar í 5 mg/ml styrkleika

Við gjöf hleðsluskammts í bláæð þarf að nota lausn sem er 5 mg/ml að styrkleika:

- Blandið innihald eins hettuglass (20 mg af lepirúdíni) með 0,4 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).
- Endanlegur styrkleiki 5 mg/ml fæst með því að flytja lausnina í sæfða, einnota sprautu (sem tekur að minnsta kosti 5 ml) og þynna hana frekar í 4 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Endanlega lausn á að gefa í samræmi við líkamsþyngd.

Blöndun Refludan lausnar í 2 mg/ml styrkleika

Við gjöf lyfsins með stöðugu innrennsli þarf að nota lausn sem er 2 mg/ml styrkleika:

- Blandið innihald tveggja hettuglasa (sem hvort um sig inniheldur 20 mg af lepirúdíni) hvoru um sig með 0,4 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).
- Endanlegur styrkleiki 2 mg/ml fæst með því að flytja lausnina úr báðum glösunum í eina sæfða, einnota sprautu sem notuð er í gegnflæðitækið (sem tekur 50 ml) og þynna hana frekar í 20 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Innrennslisraða sjálfvirku innrennslisdælnnar (prefusor automate) á að stilla í samræmi við líkamsþyngd.
- Skipta verður um sprautu í dælnni að minnsta kosti á 12 klst. fresti eftir að innrennsli hefst.

Lyfjastofnun

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Refludan 50 mg stungulyfs-/innrennslisstofn Lepírúdín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum eru upplýsingar um:

1. Hvað Refludan er og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Refludan
3. Hvernig á að nota Refludan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Refludan
6. Aðrar upplýsingar

1. HVAD REFLUDAN ER OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Refludan er segavarnarlyf.

Segavarnarlyf eru lyf, sem koma í veg fyrir myndun blóðkekkja (blóðtappa).

Refludan er notað til að koma í veg fyrir blóðstorknun hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT (heparin-induced thrombocytopenia)) af gerð II og segamyndunarsjúkdóm þegar gefa þarf segavarnarlyf með inndælingu. Blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II er sjúkdómur sem getur átt sér stað eftir að þér hafa verið gefin lyf sem innihalda heparín. Það myndar nokkurs konar ofnæmi fyrir heparíni. Þetta getur valdið því að blóðflögur verða of fáar og/eða kekkjum í æðum (blóðtappar).

Þetta getur einnig valdið því að blóðtappar setjist að í líffærum.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA REFLUDAN

Ekki má nota Refludan

- ef þú ert með ofnæmi fyrir lepirúdíni, hírúdínunum eða einhverju öðru innihaldsefni Refludan.
- ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Refludan

Ef þú er með blæðingartilhneigingu mun lækinn meta áhættu af Refludan gjöf gegn ávinningi. Því ert þú vinsamlegast beðin/n að segja læknum frá því ef þú hefur eða hefur fengið:

- Nýlega ástungu á stóra æð eða líffæri.
- Afbrigðilegar æðar eða líffæri.
- Nýlega heilablæðingu, heilablóðfall eða skurðaðgerð sem snertir heilann.
- Háan blóðþrýsting.
- Bólgur í innri himnu hjartans.
- Nýrnasjúkdóm sem fer versnandi.
- Blæðingartilhneigingu sem fer versnandi.
- Nýlega meiriháttar skurðaðgerð.
- Nýlega blæðingu (t.d. í heila, maga/þörmum, augum, lungum).
- Augljós merki um blæðingu.

- Nýlegt virkt sár í maga, vélinda eða skeifugörn.
- Ert eldri en 65 ára.

Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú er með skerta nýrnastarfsemi eða skorpulífur (versandi lifrarsjúkdóm) þar sem hann mun þá lækka lyfjaskammtinn.

Þú skalt einnig greina læknum frá því ef þú hefur einhvern tímann áður fengið Refludan, hírúðín eða hírúðínhlíðstæðu.

Notkun annarra lyfja

Upplýsið læknum eða lyfjafræðing ef önnur lyf eru notuð eða hafa verið notuð nýverið, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Lyf sem notuð eru til að leysa upp kekki eða töflur sem notaðar eru til að koma í veg fyrir myndun þeirra (kúmarín) geta aukið hættu á blæðingum þegar þau eru gefin samtímis.

Meðganga og brjóstagið

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Refludan ætti hvorki að gefa barnshafandi konum né konum með barn á brjósti.

3. HVERNIG Á AÐ NOTA REFLUDAN

Læknirinn mun ákveða og fylgjast með skömmtun lyfsins og lengd meðferðarinnar með Refludan í samræmi við heilsufarslegt ástand þitt, líkamsþyngd og ákveðin rannsóknargildi.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Refludan vera of mikil eða of lítil.

Eftir að Refludan hefur verið blandað með viðeigandi leysi er það gefið í bláæð, annað hvort með inndælingu eða innrennsli.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Refludan valdið aukaverkunum, þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (minnst hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing.

Blæðingartilvik sem skýrt hefur verið frá: Blóðleysi eða lækun á gildum blóðrauða án þess að greinilegt sé hvar blæðir, marblettir, blæðingar frá stungustað, blóðnasir, blóð í þvagi, blæðingar í meltingarvegi, blæðingar frá fæðingarvegi, blæðingar í endaþarmi, lungnablæðingar, blæðingar í brjóstholi og í kringum hjartað eftir skurðaðgerðir, blæðingar í heila.

Alvarlegar blæðingar og þó einkum blæðingar í heila geta verið lífshættulegar. Við nákvæmt eftirlit á blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT) af gerð II eftir markaðssetningu lyfsins var skýrt frá blæðingum sem ollu dauða hjá 1% sjúklinga og blæðingum í heila hjá 0,2% sjúklinga. Alvarlegar blæðingar geta valdið minnkuðu blóðrúmmáli í blóðrás, lágu blóðþrýstingi, losti og fylgikvillum þeirra.

Sjaldgæfar (hjá færri en 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Ofnæmi í húð (útbrot þar með talin), kláði, hitasteypur, hækkaður líkamshiti, kuldaþrollur.
- Bráðafnæmi þar með talinn ofsakláði, erfiðleikar við öndun (t.d. nokkurs konar krampar), hósti, hvæsandi hljóð við öndun, vökvasöfnun á líkamanum og innri æðaveggjum (þar með talinn: andlitsbjúgur, bjúgur í tungu, bjúgur í hálsi). Í alvarlegri tilvikum getur þetta leitt til losts og dauða.

– Óþægindi á stungustað, þar með talinn verkur.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG Á AÐ GEYMA REFLUDAN

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Refludan eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og hettuglasi á eftir FYRN.

Geymið ekki við hærra hitastig en 25°C. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni.

Notið Refludan ekki ef lausnin er skýjuð eftir blöndun eða ef agnir eru í henni.

Lausnina á að nota þegar í stað eftir blöndun.

Farga á ónotaðri lausn á viðunandi hátt.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Refludan

Virka innihaldsefnið er lepirúdín, framleitt með DNA-samrunaerfðatækni í gerfrumum.

Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421) og natríumhýdroxíð til pH stillingar.

Útlit Refludan og pakkningastærð

Refludan er hvítur stofn fyrir stungulyf/innrennsli sem fæst í hettuglasi með 50 mg af lepirúdíni.

Refludan er fáanlegt í pakkningum með 1 eða 10 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {dagsetning}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Evrópsku lyfjastofnunarinnar (EMA)

<http://www.emea.europa.eu/>

<-----
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Almennar ráleggingar

- Gæta skal smitgátar við blöndun og frekari þynning lyfsins.
- Vatn í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) er notað til að blanda lyfið.
- Til frekari þynningar hentar að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Til að blanda lyfið skjótt og að fullu má sprauta 1 ml af þynni í hettuglasið sem er lofttæmt og hrista varlega. Eftir blöndun fæst venjulega tær, litlausn lausn innan 3 mínútna.
- Notið ekki lausnir sem eru skýjaðar eða ef agnir eru í þeim.
- Eftir blöndun á að nota lausnina þegar í stað.
- Lausnina á að hita að stofuhita fyrir lyfjagjöf.
- Fargið ónotaðri lausn á viðunandi hátt.
- Einungis má nota sprautur úr pólýprópýleni til að sprauta lyfinu.

Blöndun Refludan lausnar í 5 mg/ml styrkleika

Við gjöf hleðsluskammts í bláæð þarf að nota lausn sem er 5 mg/ml að styrkleika:

- Blandið innihald eins hettuglass (50 mg af lepirúdíni) með 1 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).
- Endanlegur styrkleiki 5 mg/ml fæst með því að flytja lausnina í sæfða, einnota sprautu (sem tekur að minnsta kosti 10 ml) og þynna hana frekar í 10 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Endanlega lausn á að gefa í samræmi við líkamsþyngd.

Blöndun Refludan lausnar í 2 mg/ml styrkleika

Við gjöf lyfsins með stöðugu innrennsli þarf að nota lausn sem er 2 mg/ml styrkleika:

- Blandið innihald tveggja hettuglasa (sem hvort um sig inniheldur 50 mg af lepirúdíni) hvoru um sig með 1 ml af annað hvort vatni í stungulyf eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%).
- Endanlegur styrkleiki 2 mg/ml fæst með því að flytja lausnina úr báðum glösunum í eina sæfða, einnota sprautu sem notuð er í gegnflæðitækið (sem tekur 50 ml) og þynna hana frekar í 50 ml heildarrúmmál með því að nota natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) eða 5% glúkósulausn.
- Innrennslishraða sjálfvirku innrennslisdælnnar (prefusor automate) á að stilla í samræmi við líkamsþyngd.
- Skipta verður um sprautu í dælnni að minnsta kosti á 12 klst. fresti eftir að innrennsli hefst.

Lyfjastofnun