

I. ALLEGATO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Refludan 20 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 20 mg lepirudina
(Lepirudina è un prodotto DNA ricombinante derivato da cellule di lievito)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o infusione.

Polvere liofilizzata bianca o biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Attività anticoagulante nei pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale.

La diagnosi deve essere confermata da positività al test HIPAA (*Heparin Induced Platelet Activation Assay*, test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Refludan deve essere iniziato sotto la guida di un medico con esperienza in malattie della coagulazione.

Dosaggio iniziale

Trattamento anticoagulante di pazienti adulti con HIT di tipo II e malattia tromboembolica.

- 0,4 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa in bolo
- seguito da 0,15 mg/kg di peso corporeo/ora come infusione endovenosa continua per 2-10 giorni o più a lungo se clinicamente necessario.

Generalmente, il dosaggio dipende dal peso corporeo del paziente. Tale dosaggio è valido fino a un peso corporeo di 110 kg. In pazienti con un peso corporeo superiore a 110 kg il dosaggio non deve essere aumentato oltre la dose utilizzata per i pazienti di 110 kg di peso corporeo (vedere anche tabelle 2 e 3, di seguito).

Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan

Raccomandazioni standard

Monitoraggio:

- Generalmente, il dosaggio (tasso di infusione) dovrà essere adattato in accordo con il tempo di tromboplastina parziale attivata, aPTT.

- La prima determinazione di aPTT deve essere eseguita 4 ore dopo l'inizio della terapia con Refludan.
- L'aPTT deve essere monitorato almeno una volta al giorno. Determinazioni più frequenti potrebbero essere necessarie, per esempio, nei pazienti con insufficienza renale o con un aumentato rischio di emorragia.
- L'intervallo di riferimento (finestra terapeutica) per l'aPTT:
 - Utilizzando "Actin FS" o "Neothromtin" su coagulometri automatici l'intervallo per l'aPTT è di 1,5-3 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
 - Con altri reagenti il limite superiore della finestra terapeutica dell'aPTT deve essere ridotto a 2,5 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
 - Per ottenere limiti specifici ed esatti di aPTT le attrezzature di laboratorio / reagenti impiegati possono essere tarati impiegando picchi derivanti da plasma umano standardizzato con 0,15 µg/ml di lepirudina (limite inferiore) e 1,5 µg/ml di lepirudina (limite superiore).

Modifica della dose:

- Qualsiasi valore di aPTT al di fuori di questo intervallo deve essere immediatamente confermato prima di trarre conclusioni rispetto alla modificazione della dose, a meno che non esista una necessità clinica di agire immediatamente.
- Se il valore di aPTT trovato è superiore all'intervallo di riferimento, l'infusione endovenosa deve essere interrotta per due ore. Quando si riprende, la velocità di infusione endovenosa deve essere ridotta del 50% (nessun bolo aggiuntivo endovenoso deve essere somministrato). L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.
- Se il valore di aPTT trovato è inferiore all'intervallo di riferimento, la velocità di infusione deve essere aumentata del 20%. L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.
- In generale non deve essere superato un tasso di infusione di 0,21 mg/kg/h senza aver controllato anomalie della coagulazione che potrebbero determinare una risposta non appropriata dell'aPTT.

Raccomandazioni per l'uso in pazienti per i quali è previsto il passaggio ad una terapia con anticoagulanti orali

Se per il paziente è previsto il trattamento con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K) come terapia anticoagulante dopo l'impiego di Refludan, è necessario attenersi a quanto segue: Si possono utilizzare i derivati cumarinici solo quando la conta piastrinica si è normalizzata. La dose stabilita di mantenimento deve essere iniziata senza dose di bolo iniziale. Per evitare gli effetti protrombotici all'inizio del trattamento con cumarina, si continui con anticoagulanti per via parenterale per 4 - 5 giorni (per informazioni, fare riferimento al foglio illustrativo dell'anticoagulante orale). Si può interrompere l'uso dell' anticoagulante per via parenterale quando il valore del Rapporto Normalizzato Internazionale (INR, International Normalised Ratio) si stabilizza all'interno dell'intervallo desiderato.

Raccomandazioni per l'uso in pazienti con compromissione della funzione renale

Poiché la lepirudina è quasi esclusivamente escreta e metabolizzata per via renale (vedere anche paragrafo 5.2), la funzione renale del paziente deve essere valutata prima della somministrazione. In caso di insufficienza renale si può verificare un sovradosaggio relativo anche con un regime di dosaggio standard. Perciò la dose in bolo e il tasso di infusione devono essere ridotti in caso di insufficienza renale nota o presunta (clearance della creatinina al di sotto 60 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 15 mg/l [133 µmol/l]).

Negli studi clinici, Refludan non era somministrato a scopo terapeutico a pazienti affetti da HIT di tipo II con una insufficienza renale grave. Le raccomandazioni sul dosaggio di seguito riportate sono basate su studi con dose singola in un ristretto numero di pazienti affetti da insufficienza renale. Pertanto, queste raccomandazioni sono soltanto indicative.

Tutte le volte che è disponibile, l'aggiustamento della dose di mantenimento deve essere basato sui valori di clearance della creatinina ottenuti con un metodo affidabile (raccolta delle urine delle 24 ore). In tutti gli altri casi l'aggiustamento della dose è basato sul valore della creatinina.

In ogni caso, la dose del bolo va ridotta a 0,2 mg/kg di peso corporeo.

Il tasso di infusione deve essere ridotto secondo la tabella 1. Un monitoraggio aggiuntivo dell'aPTT è obbligatorio.

Tabella 1: Riduzione del tasso di infusione nei pazienti con compromissione della funzione renale

Clearance della creatinina [ml/min]	Valori della creatinina [mg/l (μmol/l)]	Dose di mantenimento aggiustata [% della dose originale]
45-60	16-20 (141-177)	50%
30-44	21-30 (178-265)	30%
15-29	31-60 (266-530)	15%
al di sotto di 15*	al di sopra 60 (530)*	evitare o INTERROMPERE l'infusione!*

* Nei pazienti sottoposti ad emodialisi o in caso di insufficienza renale acuta (clearance della creatinina al di sotto di 15 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 60 mg/l [530 μmol/l]) l'infusione di Refludan deve essere evitata o interrotta.
Solo qualora i livelli di aPTT siano tornati al di sotto del limite terapeutico inferiore (vedere Monitoraggio: intervallo di riferimento), si può considerare la somministrazione di ulteriori boli per via endovenosa da 0,1 mg/kg di peso corporeo a giorni alterni.

Metodo di somministrazione

Ricostituire il liofilizzato come descritto al paragrafo 6.6.

Bolo endovenoso iniziale:

Per l'iniezione endovenosa in bolo è necessaria una soluzione di Refludan a concentrazione 5 mg/ml. L'iniezione endovenosa deve essere eseguita lentamente.

Tabella 2: Esempi per l'iniezione di un volume standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	Volume di iniezione [ml]	
	Dosaggio 0,4 mg/kg peso corporeo	Dosaggio 0,2 mg/kg peso corporeo
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

Infusione endovenosa:

Per l'infusione endovenosa continua è necessaria una soluzione di Refludan a concentrazione 2 mg/ml.

La velocità di perfusione automatica (ml/ora) deve essere impostata con una modalità secondo il peso corporeo.

Tabella 3: Esempi per la velocità di infusione standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	Velocità di infusione [ml/h]	
	Dosaggio 0,15 mg/kg peso corporeo /h	Dosaggio 0,1 mg/kg peso corporeo/h
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥110	8,3	5,5

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla lepirudina, all'irudina o a qualsiasi eccipiente.
- Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Quando c'è emorragia in atto o tendenza alla emorragia è generalmente sconsigliabile la somministrazione di Refludan. Il medico dovrebbe attentamente valutare il rischio della somministrazione di Refludan nei confronti del beneficio che si attende, tenendo conto di possibili misure per controllare l'emorragia.

In particolare, questa include le seguenti situazioni con elevato rischio di emorragia:

- Recente puntura di vaso di grosso calibro o biopsia di un organo
- Anomalia dei vasi o degli organi
- Recente accidente cerebrovascolare, ictus, o chirurgia intracerebrale
- Ipertensione grave non controllata
- Endocardite batterica
- Insufficienza renale grave
- Diatesi emorragica
- Intervento chirurgico recente e di rilevante importanza
- Recente emorragia (p. es. intracranica, gastrointestinale, intraoculare, polmonare)
- Manifesti segni di emorragia
- Recente ulcera peptica attiva
- Età > 65 anni

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- Anafilassi: Refludan può causare reazioni allergiche inclusi anafilassi e shock (vedere paragrafo 4.8). Sono state segnalate reazioni anafilattiche fatali in pazienti ri-esposti a Refludan in un secondo o successivo corso di trattamento. Di conseguenza, si devono prendere in considerazione soluzioni alternative di trattamento prima di decidere di ri-esporre un paziente a Refludan. Poiché queste reazioni sono immuno-mediate, pazienti con una recente esposizione a irudina o analoghi dell'irudina possono risultare con un rischio aumentato. L'inizio del trattamento con Refludan deve essere intrapreso solo in un ambiente dove l'assistenza medica è prontamente disponibile e dove vi sia accesso a trattamento per reazioni anafilattiche.
- I pazienti devono essere informati di aver ricevuto Refludan.
- In caso di insufficienza renale si può verificare un relativo sovradosaggio anche con un regime di dosaggio standard. Quindi, il medico curante dovrebbe attentamente valutare il rischio della somministrazione nei confronti del beneficio che si attende. Potrebbe essere necessario escludere dal trattamento con lepirudina pazienti con insufficienza renale. Il tasso di infusione deve essere ridotto in caso di insufficienza renale nota o presunta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
- Non c'è esperienza con lepirudina in pazienti con insufficienza epatica significativa.

La cirrosi epatica può anche alterare la secrezione renale di lepirudina.

Gravi lesioni epatiche (p. es. cirrosi epatica) possono aumentare l'effetto anticoagulante della lepirudina causato da difetti secondari della coagulazione che riducono la formazione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K.

- E' stata osservata la formazione di anticorpi anti-irudina in circa il 40% dei pazienti affetti da HIT di tipo II e sono stati riportati specialmente con un periodo di trattamento superiore ai 5 giorni. Ciò può condurre ad un aumento dell'effetto anticoagulante della lepirudina, possibilmente dovuto ad una ritardata eliminazione renale dei complessi attivi lepirudina-anti irudina. Pertanto è anche necessario uno stretto monitoraggio del aPTT durante terapia prolungata. Non è stata osservata alcuna evidenza di neutralizzazione della lepirudina né di una reazione allergica associata al test positivo per gli anticorpi.
- L'esperienza di terapia combinata con agenti trombolitici in pazienti con HIT di tipo II è molto limitata. Poiché in questa situazione il rischio di una grave emorragia è considerevole, il dosaggio di Refludan deve essere sostanzialmente ridotto. Il dosaggio ottimale di Refludan in queste circostanze non è noto.
- Uso in pediatria: la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici.
- Anziani: i pazienti in età avanzata hanno un aumentato rischio di complicanze emorragiche con anticoagulanti. Nei pazienti anziani deve essere presa in considerazione la possibilità di un'insufficienza renale in relazione al dosaggio di lepirudina. Nessuno specifico aggiustamento della dose è attuato nei pazienti anziani. Gli aggiustamenti della dose sono determinati in base alla funzione renale, peso e aPTT (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Il trattamento concomitante con trombolitici (ad esempio rt-PA o streptochinasi) può:

- aumentare il rischio di complicanze emorragiche.
- aumentare considerevolmente l'effetto del Refludan sul prolungamento dell'aPTT.

Anche il trattamento concomitante con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K) e farmaci che influenzano l'attività piastrinica possono aumentare il rischio di episodi emorragici.

L'uso concomitante con

- sostanze ad attività antiplastrinica diverse dall'acido acetilsalicilico, come ticlopidina o clopidogrel,
 - antagonisti dei recettori GpIIb/IIIa come eptifibatide, tirofiban o abciximab,
 - altri inibitori della trombina come le eparine a basso peso molecolare
- non è stato valutato.

4.6 Gravidanza ed allattamento

La sicurezza del Refludan per l'uso in gravidanza o allattamento negli esseri umani non è stata stabilita.

In uno studio tipico sulla tossicità embrio-fetale, è stata osservata una ridotta sopravvivenza dei neonati e delle madri.

Non è attualmente disponibile alcuna informazione sull'uso di Refludan durante l'allattamento.

Non si deve pertanto somministrare Refludan a pazienti in gravidanza o a madri che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti indesiderati verificatisi nei pazienti trattati con Refludan è stata in genere di tipo emorragico ($>1/10$). Eventi emorragici potenzialmente fatali, comprese le emorragie intracraniche, sono stati riportati come non comuni ($\geq 1/1000$, $<1/100$) nei pazienti con sindrome coronarica acuta inclusi negli studi clinici. Nella farmacovigilanza post-marketing intensificata nella HIT di tipo II, l'emorragia fatale era riportata nell'1% e l'emorragia intracranica nello 0,2% dei pazienti.

La tabella qui sotto indica gli eventi avversi riportati relativi al Refludan:

Molto comuni ($>1/10$); comuni ($>1/100$, $<1/10$); non comuni ($>1/1000$, $<1/100$); rari ($>1/10.000$, $<1/1000$); molto rari ($<1/10.000$)		
Classificazione sistemica organica	Molto comuni	Rari
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni anafilattiche/anafilattoidi
Patologie vascolari	Anemia o caduta dei valori di emoglobina senza un'apparente fonte di emorragia Ematomi Emorragie dalla sede dell'iniezione Epistassi Ematuria Emorragie gastrointestinali Emorragie vaginali <u>Emorragie rettali</u> <u>Emorragie polmonari</u> <u>Emotorace post-operatorio</u> <u>Emopericardio</u> <u>Emorragia intracranica.</u>	Vampate di calore Shock, incluso shock fatale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Stridore Dispnea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee (incluso rash) Prurito Orticaria Angioedema (inclusi edema del viso, della lingua, della laringe)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre Brividi Reazioni nella sede d'iniezione, incluso il dolore.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio il rischio di emorragia può risultare aumentato.

Attualmente non è disponibile uno specifico antidoto contro la lepirudina. Qualora dovesse verificarsi una emorragia potenzialmente fatale e si sospettino livelli plasmatici eccessivi di lepirudina, si dovranno seguire le seguenti raccomandazioni:

- INTERROMPERE immediatamente la somministrazione di Refludan
- Determinare l'aPTT e gli altri parametri della coagulazione, come appropriato
- Determinare l'emoglobina e preparare una trasfusione di sangue
- Seguire le attuali linee-guida per la terapia dello shock

Inoltre, i casi individuali riportati e i dati *in vitro* suggeriscono che possono essere utili in tale situazione sia l'emofiltrazione che l'emodialisi (impiegando membrane con un flusso di dialisi elevato e con un punto di separazione di 50.000 Dalton).

I risultati di studi effettuati nel maiale hanno mostrato che l'applicazione del fattore di von Willebrand (vWF, 66 UI/kg di peso corporeo) ha ridotto marcatamente la durata dell'emorragia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agente antitrombotico, inibitore diretto della trombina (codice ATC: B01AE02)

Lepirudina ([Leu¹, Thr²]-63-desulfoirudina) è una irudina ricombinante derivata da cellule di lievito. Il polipeptide è composto da 65 aminoacidi ed ha un peso molecolare di 6979,5 Dalton. L'irudina naturale è prodotta in tracce come famiglia di iso-polipeptidi altamente omologhi dalla sanguisuga *Hirudo medicinalis*.

Lepirudina è un inibitore altamente specifico della trombina. La sua attività viene misurata con un test cromogenico. Una unità anti-trombina (Anti-Thrombin Unit, ATU) è la quantità di irudina che neutralizza una unità della preparazione 89/588 dell'OMS di trombina. L'attività specifica della lepirudina è circa 16.000 ATU/mg.

Il suo meccanismo di azione è indipendente dall'antitrombina III. Il fattore piastrinico 4 non inibisce la lepirudina. Una molecola di irudina si lega ad una molecola di trombina bloccandone di conseguenza l'attività trombogenica.

Pertanto tutti i parametri di coagulazione dipendenti dalla trombina sono alterati, ad esempio i valori di aPTT aumentano in modo dose-dipendente.

L'informazione clinica sulla HIT di tipo II in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è basata sui dati di due studi prospettici comprendenti un totale di 198 pazienti affetti da HIT di tipo II trattati con Refludan. Nella indicazione HIT di tipo II con malattia tromboembolica (125 pazienti) la mortalità generale durante il periodo dello studio è stata approssimativamente il 9%, mentre le amputazioni e le nuove complicanze tromboemboliche sono state registrate, rispettivamente, nel 6% e nel 10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della lepirudina dopo somministrazione endovenosa sono ben descritte da un modello a due compartimenti. La distribuzione è confinata essenzialmente ai fluidi extracellulari ed è caratterizzata da una emivita iniziale di circa 10 minuti. L'eliminazione segue un processo di primo ordine ed è caratterizzata da una emivita terminale di circa 1,3 ore in giovani volontari sani.

Sia l'escrezione che il metabolismo si verificano a livello renale, e circa il 45% della dose somministrata è rintracciabile nelle urine. Circa il 35% della dose viene escreto come composto immodificato.

La clearance sistemica della lepirudina diminuisce in proporzione alla filtrazione glomerulare esistente. Nelle donne la clearance sistemica è più bassa di circa il 25% rispetto ai maschi.

Nei soggetti anziani, la clearance sistemica della lepirudina è circa 25% più bassa rispetto agli adulti giovani. L'età causa da sola il 7% di riduzione della clearance nella fascia di età tra i 30 ed i 70 anni. La maggior parte della differenza nella clearance tra pazienti giovani e anziani è dovuta alla differenza nella funzione renale. Nei pazienti con insufficienza renale terminale sono state osservate emivite di eliminazione prolungate pari a circa 2 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Studi di tossicità a dosi singole e a dosi ripetute nei topi, nei ratti e nelle scimmie hanno evidenziato gli eventi avversi che si potrebbero manifestare in conseguenza di una azione farmacodinamica più evidente della lepirudina. Nelle scimmie si sono verificate emorragie retiniche. Inoltre nei ratti sono stati osservati istiocitosi dei seni linfonodali e una diminuzione dei depositi emosiderinici nella milza. Gli anticorpi contro l'irudina che sono comparsi in alcune delle scimmie trattate hanno prodotto come risultato il prolungamento dell'emivita terminale e un aumento nell'esposizione sistemica alla lepirudina.

Mutagenicità

La lepirudina non è risultata mutagena o clastogena nei test tipici per la valutazione di tali effetti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Mannitolo
- Sodio idrossido per l'aggiustamento a pH 7

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione: usare immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino con polvere per iniezione:

Flaconcino di vetro trasparente (vetro di tipo I) sigillato con tappo da infusione di gomma in bromobutile, tappo di plastica “flip-off” e tappo di alluminio.

Confezioni:

- Confezione con 1 flaconcino
- Confezione con 10 flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni generali

- La ricostituzione e l'ulteriore diluizione devono essere eseguite in condizioni sterili.
- Per la ricostituzione si deve impiegare acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di sodio cloruro 9mg/ml (0,9%).
- Per l'ulteriore diluizione è preferibile utilizzare soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- Per una ricostituzione rapida e completa, iniettare 0,4 ml di diluente nel flaconcino sotto vuoto e agitarlo delicatamente. Con la ricostituzione si ottiene una soluzione trasparente e priva di colore entro 3 minuti.
- Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
- La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
- La preparazione deve essere portata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Ogni soluzione non utilizzata deve essere eliminata in modo appropriato.
- Per l'iniezione deve essere utilizzata solo una siringa in polipropilene.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 5 mg/ml

Per l'iniezione di un bolo endovenoso bisogna usare una soluzione con una concentrazione di 5 mg/ml:

- Ricostituire un flaconcino (20 mg di lepirudina) con 0,4 ml o di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 5 mg/ml viene ottenuta trasferendo questa soluzione in una siringa monouso sterile (con una capacità di almeno 5 ml) e diluendola ulteriormente fino ad un volume totale di 4 ml utilizzando soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- La soluzione finale deve essere somministrata in funzione del peso corporeo (vedere 4.2).

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 2 mg/ml

Per l'infusione continua endovenosa, è necessaria una soluzione con una concentrazione di 2 mg/ml:

- Ricostituire due flaconcini (contenenti ognuno 20 mg di lepirudina) con 0,4 ml ognuno utilizzando o acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 2 mg/ml viene ottenuta trasferendo entrambe le soluzioni in una siringa sterile monouso da perfusione (capacità di 50 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 20 ml utilizzando sodio cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosio al 5%.
- La velocità di infusione del perfusore automatico deve essere regolata in funzione del peso corporeo (vedere 4.2).
- La siringa del perfusore deve essere cambiata almeno ogni 12 ore dopo l'inizio dell'infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/035/003 REFLUDAN – 20 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione – 1 flaconcino

EU/1/97/035/004 REFLUDAN – 20 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione – 10 flaconcini

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13-03-1997

Data dell'ultimo rinnovo: 05.03.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Refludan 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg lepirudina
(Lepirudina è un prodotto DNA ricombinante derivato da cellule di lievito)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o infusione

Polvere liofilizzata bianca o biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Attività anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale.

La diagnosi deve essere confermata da positività al test HIPAA (Heparin Induced Platelet Activation Assay, test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Refludan deve essere iniziato sotto la guida di un medico con esperienza in malattie della coagulazione.

Dosaggio iniziale

Trattamento anticoagulante di pazienti adulti con HIT di tipo II e malattia tromboembolica.

- 0,4 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa in bolo
- seguito da 0,15 mg/kg di peso corporeo/ora come infusione endovenosa continua per 2-10 giorni o più a lungo se clinicamente necessario.

Generalmente, il dosaggio dipende dal peso corporeo del paziente. Tale dosaggio è valido fino a un peso corporeo di 110 kg. In pazienti con un peso corporeo superiore a 110 kg il dosaggio non deve essere aumentato oltre la dose utilizzata per i pazienti di 110 kg di peso corporeo (vedere anche tabelle 2 e 3, di seguito).

Monitoraggio e modifiche del dosaggio di Refludan

Raccomandazioni standard

Monitoraggio:

- Generalmente, il dosaggio (tasso di infusione) dovrà essere adattato in accordo con il tempo di tromboplastina parziale attivata, aPTT.

- La prima determinazione di aPTT deve essere eseguita 4 ore dopo l'inizio della terapia con Refludan.
- L'aPTT deve essere monitorato almeno una volta al giorno. Determinazioni più frequenti potrebbero essere necessarie, per esempio, nei pazienti con insufficienza renale o con un aumentato rischio di emorragia.
- L'intervallo di riferimento (finestra terapeutica) per l'aPTT:
 - Utilizzando "Actin FS" o "Neothromtin" su coagulometri automatici l'intervallo per l'aPTT è di 1,5-3 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
 - Con altri reagenti il limite superiore della finestra terapeutica dell'aPTT deve essere ridotto a 2,5 volte il prolungamento dei valori normali di controllo.
 - Per ottenere limiti specifici ed esatti di aPTT le attrezzature di laboratorio / reagenti impiegati possono essere tarati impiegando picchi derivanti da plasma umano standardizzato con 0,15 µg/ml di lepirudina (limite inferiore) e 1,5 µg/ml di lepirudina (limite superiore).

Modifica della dose:

- Qualsiasi valore di aPTT al di fuori di questo intervallo deve essere immediatamente confermato prima di trarre conclusioni rispetto alla modificazione della dose, a meno che non esista una necessità clinica di agire immediatamente.
- Se il valore di aPTT trovato è superiore all'intervallo di riferimento, l'infusione endovenosa deve essere interrotta per due ore. Quando si riprende, la velocità di infusione endovenosa deve essere ridotta del 50% (nessun bolo aggiuntivo endovenoso deve essere somministrato). L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.
- Se il valore di aPTT trovato è inferiore all'intervallo di riferimento, la velocità di infusione deve essere aumentata del 20%. L'aPTT deve essere determinato ancora 4 ore più tardi.
- In generale non deve essere superato un tasso di infusione di 0,21 mg/kg/h senza aver controllato anomalie della coagulazione che potrebbero determinare una risposta non appropriata dell'aPTT.

Raccomandazioni per l'uso in pazienti per i quali è previsto il passaggio ad una terapia con anticoagulanti orali

Se per il paziente è previsto il trattamento con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K) come terapia anticoagulante dopo l'impiego di Refludan, è necessario attenersi a quanto segue: Si possono utilizzare i derivati cumarinici solo quando la conta piastrinica si è normalizzata. La dose stabilita di mantenimento deve essere iniziata senza la dose di bolo iniziale. Per evitare gli effetti protrombotici all'inizio del trattamento con cumarina, si continui con anticoagulanti per via parenterale per 4 - 5 giorni (per informazioni, fare riferimento al foglio illustrativo dell'anticoagulante orale). Si può interrompere l'uso dell'anticoagulante parenterale quando il valore del Rapporto Normalizzato Internazionale (INR, International Normalised Ratio) si stabilizza all'interno dell'intervallo desiderato.

Raccomandazioni per l'uso in pazienti con compromissione della funzione renale

Poiché la lepirudina è quasi esclusivamente escreta e metabolizzata per via renale (vedere anche paragrafo 5.2), la funzione renale del paziente deve essere valutata prima della somministrazione. In caso di insufficienza renale si può verificare un sovradosaggio relativo anche con un regime di dosaggio standard. Perciò la dose in bolo e il tasso di infusione devono essere ridotti in caso di insufficienza renale nota o presunta (clearance della creatinina al di sotto di 60 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 15 mg/l [133 µmol/l]).

Negli studi clinici, Refludan non era somministrato a scopo terapeutico a pazienti affetti da HIT di tipo II con una insufficienza renale grave. Le raccomandazioni sul dosaggio di seguito riportate sono basate su studi con dose singola in un ristretto numero di pazienti affetti da insufficienza renale. Pertanto, queste raccomandazioni sono solamente indicative.

Tutte le volte che è disponibile, l'aggiustamento della dose di mantenimento deve essere basato sui valori di clearance della creatinina ottenuti con un metodo affidabile (raccolta delle urine delle 24 ore). In tutti gli altri casi l'aggiustamento della dose è basato sul valore della creatinina.

In ogni caso, la dose del bolo va ridotta a 0,2 mg/kg di peso corporeo.

Il tasso di infusione deve essere ridotto secondo la tabella 1. Un monitoraggio aggiuntivo dell'aPTT è obbligatorio.

Tabella 1: Riduzione del tasso di infusione nei pazienti con compromissione della funzione renale

Clearance della creatinina [ml/min]	Valori della creatinina [mg/l (μmol/l)]	Dose di mantenimento aggiustata [% della dose originale]
45-60	16-20 (141-177)	50%
30-44	21-30 (178-265)	30%
15-29	31-60 (266-530)	15%
al di sotto di 15*	al di sopra 60 (530)*	evitare o INTERROMPERE l'infusione!*

* Nei pazienti sottoposti ad emodialisi o in caso di insufficienza renale acuta (clearance della creatinina al di sotto di 15 ml/min o valori della creatinina al di sopra di 60 mg/l [530 μmol/l]) l'infusione di Refludan deve essere evitata o interrotta.
Solo qualora i livelli di aPTT siano tornati al di sotto del limite terapeutico inferiore (vedere Monitoraggio: intervallo di riferimento), si può considerare la somministrazione di ulteriori boli per via endovenosa da 0,1 mg/kg di peso corporeo a giorni alterni.

Metodo di somministrazione

Ricostituire il liofilizzato come descritto al paragrafo 6.6.

Bolo endovenoso iniziale:

Per l'iniezione endovenosa in bolo è necessaria una soluzione di Refludan a concentrazione 5 mg/ml. L'iniezione endovenosa deve essere eseguita lentamente.

Tabella 2: Esempi per l'iniezione di un volume standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	Volume di iniezione [ml]	
	Dosaggio 0,4 mg/kg peso corporeo	Dosaggio 0,2 mg/kg peso corporeo
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

Infusione endovenosa:

Per l'infusione endovenosa continua è necessaria una soluzione di Refludan a concentrazione 2 mg/ml.

La velocità di perfusione automatica (ml/ora) deve essere impostata con una modalità secondo il peso corporeo.

Tabella 3: Esempi per la velocità di infusione standard secondo il peso corporeo

Peso corporeo [kg]	Velocità di infusione [ml/h]	
	Dosaggio 0,15 mg/kg peso corporeo /h	Dosaggio 0,1 mg/kg peso corporeo/h
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥110	8,3	5,5

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla lepirudina, all'irudina o a qualsiasi eccipiente.
- Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Quando c'è emorragia in atto o tendenza alla emorragia è generalmente sconsigliabile la somministrazione di Refludan.

Il medico dovrebbe attentamente valutare il rischio della somministrazione di Refludan nei confronti del beneficio che si attende, tenendo conto di possibili misure per controllare l'emorragia.

In particolare, questa include le seguenti situazioni con elevato rischio di emorragia:

- Recente puntura di vaso di grosso calibro o biopsia di un organo
- Anomalia dei vasi o degli organi
- Recente accidente cerebrovascolare, ictus, o chirurgia intracerebrale
- Ipertensione grave non controllata
- Endocardite batterica
- Insufficienza renale grave
- Diatesi emorragica
- Intervento chirurgico recente e di rilevante importanza
- Recente emorragia (p. es. intracranica, gastrointestinale, intraoculare, polmonare)
- Manifesti segni di emorragia
- Recente ulcera peptica attiva
- Età > 65 anni

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- Anafilassi: Refludan può causare reazioni allergiche inclusi anafilassi e shock (vedere paragrafo 4.8). Sono state segnalate reazioni anafilattiche fatali in pazienti ri-esposti a Refludan in un secondo o successivo corso di trattamento. Di conseguenza, si devono prendere in considerazione soluzioni alternative di trattamento prima di decidere di ri-esporre un paziente a Refludan. Poiché queste reazioni sono immuno-mediate, pazienti con una recente esposizione a irudina o analoghi dell'irudina possono risultare con un rischio aumentato. L'inizio del trattamento con Refludan deve essere intrapreso solo in un ambiente dove l'assistenza medica è prontamente disponibile e dove vi sia accesso a trattamento per reazioni anafilattiche.
- I pazienti devono essere informati di aver ricevuto Refludan.
- In caso di insufficienza renale si può verificare un relativo sovradosaggio anche con un regime di dosaggio standard. Quindi, il medico curante dovrebbe attentamente valutare il rischio della somministrazione nei confronti del beneficio che si attende. Potrebbe essere necessario escludere dal trattamento con lepirudina pazienti con insufficienza renale. Il tasso di infusione deve essere ridotto in caso di insufficienza renale nota o presunta (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

- Non c'è esperienza con lepirudina in pazienti con insufficienza epatica significativa. Cirrosi epatica può anche alterare la secrezione renale di lepirudina. Gravi lesioni epatiche (p. es. cirrosi epatica) possono aumentare l'effetto anticoagulante della lepirudina causato da difetti secondari della coagulazione che riducono la formazione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K.
- E' stata osservata la formazione di anticorpi anti-irudina in circa il 40% dei pazienti affetti da HIT di tipo II e sono stati riportati specialmente con un periodo di trattamento superiore ai 5 giorni. Ciò può condurre ad un aumento dell'effetto anticoagulante della lepirudina, possibilmente dovuto ad una ritardata eliminazione renale dei complessi attivi lepirudina-anti irudina. Pertanto è necessario uno stretto monitoraggio del aPTT durante terapia prolungata. Non è stata osservata alcuna evidenza di neutralizzazione della lepirudina né di una reazione allergica associata al test positivo per gli anticorpi.
- L'esperienza di terapia combinata con agenti trombolitici in pazienti con HIT di tipo II è molto limitata. Poiché in questa situazione il rischio di una grave emorragia è considerevole, il dosaggio di Refludan deve essere sostanzialmente ridotto. Il dosaggio ottimale di Refludan in queste circostanze non è noto.
- Uso in pediatria: la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici.
- Anziani: i pazienti in età avanzata hanno un aumentato rischio di complicanze emorragiche con anticoagulanti. Nei pazienti anziani si deve considerare la possibilità di un'insufficienza renale in relazione al dosaggio di lepirudina. Nessuno specifico aggiustamento della dose è attuato nei pazienti anziani. Gli aggiustamenti della dose sono determinati in base alla funzione renale, peso e aPTT (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Il trattamento concomitante con trombolitici (ad esempio rt-PA o streptochinasi) può:

- aumentare il rischio di complicanze emorragiche.
- aumentare considerevolmente l'effetto del Refludan sul prolungamento dell'aPTT.

Anche il trattamento concomitante con derivati cumarinici (antagonisti della vitamina K) e farmaci che influenzano l'attività piastrinica possono aumentare il rischio di episodi emorragici.

L'uso concomitante con

- sostanze ad attività antiplastrinica diverse dall'acido acetilsalicilico, come ticlopidina o clopidogrel,
- antagonisti dei recettori GpIIb/IIIa come eptifibatide, tirofiban o abciximab,
- altri inibitori della trombina come le eparine a basso peso molecolare non è stato valutato.

4.6 Gravidanza ed allattamento

La sicurezza del Refludan per l'uso in gravidanza o allattamento negli esseri umani non è stata stabilita.

In uno studio tipico sulla tossicità embrio-fetale, è stata osservata una ridotta sopravvivenza dei neonati e delle madri.

Non è attualmente disponibile alcuna informazione sull'uso di Refludan durante l'allattamento.

Non si deve pertanto somministrare Refludan a pazienti in gravidanza o a madri che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti indesiderati verificatisi nei pazienti trattati con Refludan è stata in genere di tipo emorragico ($>1/10$). Eventi emorragici potenzialmente fatali, comprese le emorragie intracraniche, sono stati riportati come non comuni ($\geq 1/1000$, $<1/100$) nei pazienti con sindrome coronarica acuta inclusi negli studi clinici. Nella farmacovigilanza post-marketing intensificata nella HIT di tipo II, l'emorragia fatale era riportata nell'1% e l'emorragia intracranica nello 0,2% dei pazienti.

La tabella qui sotto indica gli eventi avversi riportati relativi al Refludan:

Molto comuni ($>1/10$); comuni ($>1/100$, $<1/10$); non comuni ($>1/1000$, $<1/100$); rari ($>1/10.000$, $<1/1000$); molto rari ($<1/10.000$)		
Classificazione sistemica organica	Molto comuni	Rari
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni anafilattiche/anafilattoidi
Patologie vascolari	Anemia o caduta dei valori di emoglobina senza un'apparente fonte di emorragia Ematomi Emorragie dalla sede dell'iniezione Epistassi Ematuria Emorragie gastrointestinali Emorragie vaginali Emorragie rettali <u>Emorragie polmonari</u> <u>Emotorace post-operatorio</u> <u>Emopericardio</u> <u>Emorragia intracranica.</u>	Vampate di calore Shock, incluso shock fatale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Stridore Dispnea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni allergiche cutanee (incluso rash) Prurito Orticaria Angioedema (inclusi edema del viso, della lingua, della laringe)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Febbre Brividi Reazioni nella sede d'iniezione, incluso il dolore.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio il rischio di emorragia può risultare aumentato.

Attualmente non è disponibile uno specifico antidoto contro la lepirudina. Qualora dovesse verificarsi una emorragia potenzialmente fatale e si sospettino livelli plasmatici eccessivi di lepirudina, si dovranno seguire le seguenti raccomandazioni:

- INTERROMPERE immediatamente la somministrazione di Refludan
- Determinare l'aPTT e gli altri parametri della coagulazione, come appropriato
- Determinare l'emoglobina e preparare una trasfusione di sangue
- Seguire le attuali linee-guida per la terapia dello shock

Inoltre, i casi individuali riportati e i dati *in vitro* suggeriscono che possono essere utili in tale situazione sia l'emofiltrazione che l'emodialisi (impiegando membrane con un flusso di dialisi elevato e con un punto di separazione di 50.000 Dalton).

I risultati di studi condotti nel maiale hanno mostrato che l'applicazione del fattore di von Willebrand (vWF, 66 UI/kg di peso corporeo) ha ridotto marcatamente la durata dell'emorragia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agente antitrombotico, inibitore diretto della trombina (codice ATC: B01AE02)

Lepirudina ([Leu¹, Thr²]-63-desulfoirudina) è una irudina ricombinante derivata da cellule di lievito. Il polipeptide è composto da 65 aminoacidi ed ha un peso molecolare di 6979,5 Dalton. L'irudina naturale è prodotta in tracce come famiglia di iso-polipeptidi altamente omologhi dalla sanguisuga *Hirudo medicinalis*.

Lepirudina è un inibitore altamente specifico della trombina. La sua attività viene misurata con un test cromogenico. Una unità anti-trombina (Anti-Thrombin Unit, ATU) è la quantità di irudina che neutralizza una unità della preparazione 89/588 dell'OMS di trombina. L'attività specifica della lepirudina è circa 16.000 ATU/mg.

Il suo meccanismo di azione è indipendente dall'antitrombina III. Il fattore piastrinico 4 non inibisce la lepirudina. Una molecola di irudina si lega ad una molecola di trombina bloccandone di conseguenza l'attività trombogenica.

Pertanto tutti i parametri di coagulazione dipendenti dalla trombina sono alterati, ad esempio i valori di aPTT aumentano in modo dose-dipendente.

L'informazione clinica sulla HIT di tipo II in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è basata sui dati di due studi prospettici comprendenti un totale di 198 pazienti affetti da HIT di tipo II trattati con Refludan. Nella indicazione HIT di tipo II con malattia tromboembolica (125 pazienti) la mortalità generale durante il periodo dello studio è stata approssimativamente il 9%, mentre le amputazioni e le nuove complicanze tromboemboliche sono state registrate, rispettivamente, nel 6% e nel 10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della lepirudina dopo somministrazione endovenosa sono ben descritte da un modello a due compartimenti. La distribuzione è confinata essenzialmente ai fluidi extracellulari ed è caratterizzata da una emivita iniziale di circa 10 minuti. L'eliminazione segue un processo di primo ordine ed è caratterizzata da una emivita terminale di circa 1,3 ore in giovani volontari sani.

Sia l'escrezione che il metabolismo si verificano a livello renale, e circa il 45% della dose somministrata è rintracciabile nelle urine. Circa il 35% della dose viene escreto come composto immodificato.

La clearance sistemica della lepirudina diminuisce in proporzione alla filtrazione glomerulare esistente. Nelle donne la clearance sistemica è più bassa di circa il 25% rispetto ai maschi.

Nei soggetti anziani, la clearance sistemica della lepirudina è circa 25% più bassa rispetto agli adulti giovani. L'età causa da sola il 7% di riduzione della clearance nella fascia di età tra i 30 ed i 70 anni. La maggior parte della differenza nella clearance tra pazienti giovani e anziani è dovuta alla differenza nella funzione renale. Nei pazienti con insufficienza renale terminale sono state osservate emivite di eliminazione prolungate pari a circa 2 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Studi di tossicità a dosi singole e a dosi ripetute nei topi, nei ratti e nelle scimmie hanno evidenziato gli eventi avversi che si potrebbero manifestare in conseguenza di una azione farmacodinamica più evidente della lepirudina. Nelle scimmie si sono verificate emorragie retiniche. Inoltre nei ratti sono stati osservati istiocitosi dei seni linfonodali e una diminuzione dei depositi emosiderinici nella milza. Gli anticorpi contro l'irudina che sono comparsi in alcune delle scimmie trattate hanno prodotto come risultato il prolungamento dell'emivita terminale e un aumento nell'esposizione sistemica alla lepirudina.

Mutagenicità

La lepirudina non è risultata mutagena o clastogena nei test tipici per la valutazione di tali effetti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Mannitolo
- Sodio idrossido per l'aggiustamento a pH 7

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione: usare immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino con polvere per iniezione:

Flaconcino di vetro trasparente (vetro di tipo I) sigillato con tappo da infusione di gomma in bromobutile, tappo di plastica “flip-off” e tappo di alluminio.

Confezioni:

- Confezione con 1 flaconcino
- Confezione con 10 flaconcini

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni generali

- La ricostituzione e l’ulteriore diluizione devono essere eseguite in condizioni sterili.
- Per la ricostituzione si deve impiegare acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- Per l’ulteriore diluizione è preferibile utilizzare soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- Per una ricostituzione rapida e completa, iniettare 1 ml di diluente nel flaconcino sotto vuoto e agitarlo delicatamente. Con la ricostituzione si ottiene una soluzione trasparente e priva di colore entro 3 minuti.
- Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
- La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
- La preparazione deve essere portata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Ogni soluzione non utilizzata deve essere eliminata in modo appropriato.
- Per l’iniezione deve essere utilizzata solo una siringa in polipropilene.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 5 mg/ml

Per l’iniezione di un bolo endovenoso bisogna usare una soluzione con una concentrazione di 5 mg/ml:

- Ricostituire un flaconcino (50 mg di lepirudina) con 1 ml o di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 5 mg/ml viene ottenuta trasferendo questa soluzione in una siringa monouso sterile (con una capacità di almeno 10 ml) e diluendola ulteriormente fino ad un volume totale di 10 ml utilizzando soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- La soluzione finale deve essere somministrata in funzione del peso corporeo (vedere 4.2).

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 2 mg/ml

Per l’infusione continua endovenosa, è necessaria una soluzione con una concentrazione di 2 mg/ml:

- Ricostituire due flaconcini (contenenti ognuno 50 mg di lepirudina) con 1 ml ognuno utilizzando o acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 2 mg/ml viene ottenuta trasferendo entrambe le soluzioni in una siringa sterile monouso da perfusione (capacità di 50 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 50 ml utilizzando soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio al 5%.
- La velocità di infusione del perfusore automatico deve essere regolata in funzione del peso corporeo (vedere 4.2).
- La siringa del perfusore deve essere cambiata almeno ogni 12 ore dopo l’inizio dell’infusione.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/035/001 REFLUDAN – 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione – 1 flaconcino

EU/1/97/035/002 REFLUDAN – 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione – 10 flaconcini

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13-03-1997

Data dell'ultimo rinnovo: 05-03-2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO : 20 mg x 1 FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Refludan 20 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione

lepirudina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA)

1 flaconcino contiene 20 mg lepirudina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche : mannitolo, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile o infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Ricostituire un flaconcino (20 mg di lepirudina) con 0,4 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Una ulteriore diluizione è necessaria prima dell'impiego. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/035/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO : 20 mg x 10 flaconcini

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Refludan 20 mg
polvere per soluzione iniettabile o infusione
lepirudina**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 20 mg lepirudina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: mannitolo, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile o infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Ricostituire un flaconcino (20 mg di lepirudina) con 0,4 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) . Una ulteriore diluizione è necessaria prima dell'impiego. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/035/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO : 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Refludan 20 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione
lepirudina
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO : 50 mg x 1 FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Refludan 50 mg
polvere per soluzione iniettabile o infusione
lepirudina**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 50 mg lepirudina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche : mannitolo, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile o infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Ricostituire un flaconcino (50 mg di lepirudina) con 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Una ulteriore diluizione è necessaria prima dell'impiego. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/035/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

IMBALLAGGIO ESTERNO : 50 mg x 10 flaconcini

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Refludan 50 mg
polvere per soluzione iniettabile o infusione
lepirudina**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 50 mg lepirudina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: mannitolo, sodio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile o infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Ricostituire un flaconcino (50 ml di lepirudina) con 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Una ulteriore diluizione è necessaria prima dell'impiego. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/035/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO : 50 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Refludan 50 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione
lepirudina
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Refludan 20 mg, polvere per soluzione iniettabile o infusione Lepirudina

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Refludan e a che cosa serve
2. Prima di usare Refludan
3. Come usare Refludan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Refludan
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È REFLUDAN E A CHE COSA SERVE

Refludan è un medicinale antitrombotico.

Gli antitrombotici sono medicinali che servono per prevenire la formazione di coaguli sanguigni (trombosi).

Refludan è utilizzato per la sua attività anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (Heparin Associated Thrombocytopenia, HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richiedono medicinali antitrombotici iniettabili. La HIT di tipo II è una malattia che può manifestarsi dopo che Lei ha assunto medicinali contenenti eparina. Essa costituisce un determinato tipo di allergia nei confronti dell'eparina. Può produrre come risultato un numero troppo basso di piastrine e/o coaguli nei suoi vasi sanguigni (trombosi).

Ciò può condurre al deposito di coaguli in organi.

2. PRIMA DI USARE REFLUDAN

Non usi Refludan:

- se è allergico (ipersensibile) alla lepirudina, all'irudina o ad altri costituenti del Refludan.
- se è in gravidanza o allattamento.

Faccia attenzione con Refludan:

Nel caso in cui Lei abbia tendenza sanguinamento, il medico stimerà il rischio della somministrazione di Refludan in confronto al beneficio. Pertanto, voglia cortesemente informare il medico se Lei abbia o abbia avuto:

- Recente puntura di un grosso vaso o di un organo
- Anomalia dei vasi o degli organi
- Recente ictus, accidente o chirurgia che coinvolge il cervello
- Alta pressione del sangue
- Infiammazione della membrana interna del cuore (endocardio)

- Grave malattia del rene
- Grave tendenza alla emorragia
- Intervento chirurgico recente ed importante
- Recente emorragia (per esempio nel cervello, stomaco/intestino, occhio, polmone)
- Segni evidenti di emorragia
- Recente ulcera peptica attiva
- Età > 65 anni.

Per favore informi il medico se Lei soffre di insufficienza renale o cirrosi epatica (malattia del fegato in stato avanzato) in modo che egli riduca il dosaggio.

Lei deve anche informare il medico se Lei è già stato in trattamento con Refludan, irudina o un analogo dell'irudina.

Uso di altri medicinali

Per favore informi il medico o farmacista se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

I farmaci prescritti per sciogliere i coaguli o le compresse che servono per prevenire la formazione dei coaguli (cumarinici) possono, se somministrati contemporaneamente, fare aumentare il rischio di emorragie.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al suo medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi altro medicinale.

Non si deve somministrare Refludan a pazienti in gravidanza o a madri che allattano al seno.

3. COME USARE REFLUDAN

Il medico determinerà e controllerà la dose e la durata del trattamento con Refludan in funzione della condizione clinica, del peso corporeo e di alcuni valori di laboratorio.

Se ha l'impressione che l'effetto di Refludan sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al suo medico o al farmacista.

Refludan, una volta ricostituito con il solvente appropriato, sarà somministrato in vena tramite iniezione e poi infusione.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Refludan può avere effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino..

Molto comuni (almeno 1 effetto su 10 persone)

- Emorragie

Gli eventi emorragici riportati includono:

anemia o caduta dei valori dell'emoglobina senza un'apparente fonte di emorragia, contusione, emorragia dal sito dell'iniezione, emorragia dal naso, sangue nelle urine, emorragia gastro intestinale, vaginale, rettale, polmonare, emorragia nello spazio toracico e intorno al cuore dopo intervento chirurgico, emorragia nel cervello.

Le emorragie gravi ed in particolare quelle intracraniche possono essere fatali. Nella farmacovigilanza successiva alla commercializzazione intensificata nella HIT di tipo II, l'emorragia fatale era riportata nell'1% e l'emorragia intracranica nello 0,2% dei pazienti. Un'emorragia grave può causare diminuzione del volume circolante di sangue, diminuzione della pressione del sangue, shock e le loro conseguenze cliniche.

Rari (colpite meno di 1 su 1000 persone)

- Reazioni allergiche cutanee (incluso rash), prurito, vampate di calore, febbre, brividi.
- Reazioni anafilattiche/anafilattoidi inclusa orticaria, difficoltà alla respirazione (per esempio causata da spasmi), tosse, rumori respiratori acuti, formazione di acqua nel corpo e nella parete interna dei vasi (inclusi: edema del viso, edema della lingua, edema della gola). In casi gravi queste reazioni possono portare a shock e decesso.
- Reazioni nel sito dell'iniezione, incluso dolore.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE REFLUDAN

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

Non usare Refludan se la soluzione ricostituita è torbida o contiene particelle.

Una volta ricostituito Refludan deve essere usato immediatamente.

Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Refludan

Il principio attivo è lepirudina, un prodotto DNA ricombinante derivato dalle cellule di lievito.

Gli altri eccipienti sono mannitolo (E 421) e sodio idrossido per correggere il pH.

Descrizione dell'aspetto di refludan e contenuto della confezione

Refludan è una polvere per soluzione iniettabile o infusione, bianca, disponibile in un flaconcino contenete 20 mg di lepirudina. Rifludan è disponibile in confezioni da 1 o 10 flaconcini. Non tutte le confezioni sono in commercio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

Produttore

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germania

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

<-----

Le istruzioni seguenti sono riservate al medico curante ed al suo gruppo di lavoro:

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Raccomandazioni generali

- La ricostituzione e l'ulteriore diluizione devono essere eseguite in condizioni sterili.
- Per la ricostituzione si deve impiegare acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- Per l'ulteriore diluizione è preferibile utilizzare soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- Per una ricostituzione rapida e completa, iniettare 0,4 ml di diluente nel flaconcino sotto vuoto e agitarlo delicatamente. Con la ricostituzione si ottiene una soluzione trasparente e priva di colore entro 3 minuti.
- Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
- La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
- La preparazione deve essere portata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Ogni soluzione non utilizzata deve essere eliminata in modo appropriato.
- Solo siringhe in polipropilene possono essere utilizzate per l'iniezione.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 5 mg/ml

Per l'iniezione di un bolo endovenoso bisogna usare una soluzione con una concentrazione di 5 mg/ml:

- Ricostituire un flaconcino (20 mg di lepirudina) con 0,4 ml o di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 5 mg/ml viene ottenuta trasferendo questa soluzione in una siringa monouso sterile (con una capacità di almeno 5 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 4 ml utilizzando soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- La soluzione finale deve essere somministrata in funzione del peso corporeo.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 2 mg/ml

Per l'infusione continua endovenosa è necessaria una soluzione con una concentrazione di 2 mg/ml:

- Ricostituire due flaconcini (contenenti ognuno 20 mg di lepirudina) con 0,4 ml ognuno utilizzando o acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 2 mg/ml viene ottenuta trasferendo entrambe le soluzioni in una siringa sterile monouso da perfusione (capacità di 50 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 20 ml utilizzando soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o glucosio al 5%.
- La velocità di infusione del perfusore automatico deve essere regolata in funzione del peso corporeo.
- La siringa del perfusore deve essere cambiata almeno ogni 12 ore dopo il primo inizio dell'infusione.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Refludan 50 mg, polvere per soluzione iniettabile o infusione

Lepirudina

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al suo medico o al suo farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Refludan e a che cosa serve
2. Prima di usare Refludan
3. Come usare Refludan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Refludan
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È REFLUDAN E A CHE COSA SERVE

Refludan è un medicinale antitrombotico.

Gli antitrombotici sono medicinali che servono per prevenire la formazione di coaguli sanguigni (trombosi).

Refludan è utilizzato per la sua attività anticoagulante in pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (Heparin Associated Thrombocytopenia, HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richiedono medicinali antitrombotici iniettabili. La HIT di tipo II è una malattia che può manifestarsi dopo che Lei ha assunto medicinali contenenti eparina. Essa costituisce un determinato tipo di allergia nei confronti dell'eparina. Può produrre come risultato un numero troppo basso di piastrine e/o coaguli nei suoi vasi sanguigni (trombosi).

Ciò può condurre al deposito di coaguli in organi.

2. PRIMA DI USARE REFLUDAN

Non usi Refludan:

- se è allergico (ipersensibile) alla lepirudina, all'irudina o ad altri costituenti del Refludan.
- se è in gravidanza o allattamento.

Faccia attenzione con Refludan:

Nel caso in cui Lei abbia tendenza all'emorragia, il medico stimerà il rischio della somministrazione di Refludan in confronto al beneficio. Pertanto, voglia cortesemente informare il medico se Lei abbia o abbia avuto:

- Recente puntura di vaso di grosso calibro o di un organo
- Anomalia dei vasi o degli organi
- Recente ictus, accidente o chirurgia che coinvolge il cervello
- Alta pressione del sangue
- Infiammazione dell'endocardio

- Grave malattia del rene
- Grave tendenza alla emorragia
- Intervento chirurgico recente ed importante
- Recente emorragia (per esempio nel cervello, stomaco/intestino, occhio, polmone)
- Segni evidenti di emorragia
- Recente ulcera peptica attiva
- Età > 65 anni.

Per favore informi il medico se Lei soffre di insufficienza renale o cirrosi epatica (malattia del fegato in stato avanzato) in modo che egli riduca il dosaggio.

Dovrà anche informare il medico se Lei è già stato in trattamento con Refludan, irudina o un analogo dell'irudina.

Uso di altri medicinali:

Per favore informi il medico o farmacista se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

I farmaci prescritti per sciogliere i coaguli o le compresse che servono per prevenire la formazione dei coaguli (cumarinici) possono, se somministrati contemporaneamente, fare aumentare il rischio di emorragie.

Gravidanza e allattamento

Chieda al suo medico o al farmacista consiglio prima di assumere qualsiasi altro medicinale.

Non si deve somministrare Refludan a pazienti in gravidanza o a madri che allattano al seno.

3. COME USARE REFLUDAN

Il medico determinerà e controllerà la dose e la durata del trattamento con Refludan in funzione della condizione clinica, del peso corporeo e di alcuni valori di laboratorio.

Se ha l'impressione che l'effetto di Refludan sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al suo medico o al farmacista.

Refludan, una volta ricostituito con il solvente appropriato, sarà somministrato in vena tramite iniezione e poi infusione.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Refludan può avere effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni ((almeno 1 effetto su 10 persone)

- Emorragie

Gli eventi emorragici riportati includono:

anemia o caduta dei valori dell'emoglobina senza un'apparente fonte di emorragia, contusione, emorragia dal sito dell'iniezione, emorragia dal naso, sangue nelle urine, emorragia gastro intestinale, vaginale, rettale, polmonare, emorragia nello spazio toracico e intorno al cuore dopo intervento chirurgico, emorragia nel cervello.

Le emorragie gravi ed in particolare quelle intracraniche possono essere fatali. Nella farmacovigilanza post-marketing intensificata nella HIT di tipo II, l'emorragia fatale era riportata nell'1% e l'emorragia

intracranica nello 0,2% dei pazienti. Un'emorragia grave può causare diminuzione del volume circolante di sangue, diminuzione della pressione del sangue, shock e le loro conseguenze cliniche.

Rari (colpite meno di 1 su 1000 persone)

- Reazioni allergiche cutanee (incluso rash), prurito, vampate di calore, febbre, brividi.
- Reazioni anafilattiche/anafilattoidi inclusa orticaria, difficoltà alla respirazione (per esempio causata da spasmi), tosse, rumori respiratori acuti, formazione di acqua nel corpo e nella parete interna dei vasi (inclusi: edema del viso, edema della lingua, edema della gola). In casi gravi può portare a shock e decesso.
-
- Reazioni nel sito dell'iniezione, incluso dolore.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE REFLUDAN

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno.

Non usare Refludan se la soluzione ricostituita è torbida o contiene particelle.

Una volta ricostituito Refludan deve essere usato immediatamente.

Eliminare in modo appropriato la soluzione non utilizzata.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Refludan

Il principio attivo è lepirudina, un prodotto DNA ricombinante derivato dalle cellule di lievito.

Gli altri eccipienti sono mannitolo (E 421) e sodio idrossido per correggere il pH.

Descrizione dell'aspetto di refludan e contenuto della confezione

Refludan è una polvere per soluzione iniettabile o infusione, bianca, disponibile in un flaconcino contenete 20 mg di lepirudina. Rifludan è disponibile in confezioni da 1 o 10 flaconcini. Non tutte le confezioni sono in commercio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Regno Unito

Produttore

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germania

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

<-----
Le istruzioni seguenti sono riservate al medico curante ed al suo gruppo di lavoro:

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Raccomandazioni generali

- La ricostituzione e l'ulteriore diluizione devono essere eseguite in condizioni sterili.
- Per la ricostituzione si deve impiegare acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- Per l'ulteriore diluizione è preferibile utilizzare soluzioni di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- Per una ricostituzione rapida e completa, iniettare 1 ml di diluente nel flaconcino sotto vuoto e agitarlo delicatamente. Con la ricostituzione si ottiene una soluzione trasparente e priva di colore entro 3 minuti.
- Non utilizzare soluzioni che sono torbide o che contengono particelle.
- La soluzione ricostituita deve essere impiegata immediatamente.
- La preparazione deve essere portata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Ogni soluzione non utilizzata deve essere eliminata in modo appropriato.
- Solo siringhe in polipropilene possono essere utilizzate per l'iniezione.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 5 mg/ml

Per l'iniezione di un bolo endovenoso bisogna usare una soluzione con una concentrazione di 5 mg/ml:

- Ricostituire un flaconcino (50 mg di lepirudina) con 1 ml o di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 5 mg/ml viene ottenuta trasferendo questa soluzione in una siringa monouso sterile (con una capacità di almeno 10 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 10 ml utilizzando soluzioni di 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5%.
- La soluzione finale deve essere somministrata in funzione del peso corporeo.

Preparazione di una soluzione di Refludan con una concentrazione di 2 mg/ml

Per l'infusione continua endovenosa è necessaria una soluzione con una concentrazione di 2 mg/ml:

- Ricostituire due flaconcini (contenenti ognuno 50 mg di lepirudina) con 1 ml ognuno utilizzando o acqua per preparazioni iniettabili o soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).
- La concentrazione finale di 2 mg/ml viene ottenuta trasferendo entrambe le soluzioni in una siringa sterile monouso da perfusione (capacità di 50 ml) e diluendo ulteriormente fino ad un volume totale di 50 ml utilizzando soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o glucosio al 5%.
- La velocità di infusione del perfusore automatico deve essere regolata in funzione del peso corporeo.
- La siringa del perfusore deve essere cambiata almeno ogni 12 ore dopo il primo inizio dell'infusione.