

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refludan 20 mg milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 20 mg lepirudino.

Lepirudinas yra mielių ląstelių, kurių rekombinuota DNR, pagamintas produktas.

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui.

Nuo baltos iki beveik baltos spalvos liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kraujo krešėjimo slopinimas suaugusiems pacientams, sergantiems heparino sukelta II tipo trombocitopenija (heparin-induced thrombocytopenia – HIT) ir tromboembolinei ligai, kuriai būtinas parenterinis antitrombozinis gydymas.

Diagnozė turėtų būti patvirtinta HIPAA (heparin induced platelet activation assay – heparino sukeltu trombocitų aktyvacijos tyrimu) arba ekvivalentišku tyrimu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Refludan reikėtų pradėti vadovaujant gydytojui, turinčiam krešėjimo sutrikimų gydymo patirtį.

Pradinė dozė

Kraujo krešėjimo slopinimas suaugusiems pacientams, sergantiems heparino sukelta II tipo HIT ir tromboemboline liga:

- 0,4 mg/kg kūno svorio dozė į veną suleidžiama iš karto;
- po to 2 – 10 dienų arba ilgiau, jei kliniškai reikalinga, nuolatinės infuzijos būdu kas valandą sulašinama 0,15 mg/kg kūno svorio dozė.

Paprastai dozavimas priklauso nuo paciento kūno svorio. Ši nuostata galioja kūno svoriui esant iki 110 kg. Pacientams, kurių kūno svoris didesnis nei 110 kg, dozavimas neturėtų viršyti 110 kg kūno svorio dozės (taip pat žiūrėkite 2 ir 3 lenteles).

Stebėjimas ir Refludan dozavimo modifikavimas

Standartinės rekomendacijos

Stebėjimas

- Paprastai dozavimas (infuzijos greitis) turėtų būti pritaikytas prie DATL (dalinio aktyvuoto tromboplastino laiko).

- Pirmas DATL nustatymas turėtų būti atliekamas praėjus 4 valandoms po gydymo Refludan pradžios.
- DATL turėtų būti tikrinamas bent kartą per dieną. Gali būti reikalingas ir dažnesnis tikrinimas, pavyzdžiui, pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla arba padidėjusi kraujavimo rizika.
- Pageidaujamos DATL ribos (terapinis langas).
- Naudojant “Actin FS” ar “Neotromtin” automatinio koagulometro pageidaujama DATL riba yra nuo 1,5 iki 3 kartų didesnė už normalų kontrolinį dydį.
- jei naudojami kiti reagentai, viršutinė DATL terapinio lango riba turėtų būti žemesnė, t. y. viršyti normalų kontrolinį lygį ne daugiau kaip 2,5 karto.
- Norint nustatyti specifines ir tikslias DATL ribas, laboratorijos įranga / naudojamas testavimo reagentas gali būti kalibruotas pridedant į standartizuotą žmogaus plazmą 0,15 µg/ml lepirudino (apatinė riba) ir 1,5 µg/ml lepirudino (viršutinė riba).

Dozavimo modifikavimas

- Bet kokia DATL vertė, išeinanti už pageidaujamų ribų, turi būti patvirtinta prieš pat darant išvadas dėl dozavimo modifikavimo, išskyrus atvejus, jeigu kliniškai būtina nedelsiant reaguoti.
- Jei patvirtinta DATL vertė viršija pageidaujamą ribą, infuzija turėtų būti sustabdyta dviem valandoms. Vėl atnaujinant procedūrą infuzijos greitis turėtų būti sumažintas 50 % (į veną injekuoti iš karto papildomą dozę draudžiama). Po 4 valandų reikia vėl nustatyti DATL vertę.
- Jei patvirtinta DATL vertė yra mažesnė už pageidaujamą ribą, infuzijos greitis turėtų būti padidintas 20 %. DATL vertė vėl turėtų būti nustatyta po 4 valandų.
- Paprastai infuzijos greitis turi būti ne didesnis kaip 0,21 mg/kg/per valandą, jeigu netikrinamas krešėjimo sutrikimas, kurio būtų galima išvengti esant reikiamam aPTT atsakui.

Vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems planuojama pradėti gydymą geriamaisiais antikoaguliantais

Jei pacientui pagal gydymo planą po Refludan terapijos kraujo krešėjimui mažinti reikia skirti kumarino darinių (vitamino K antagonistų), turi būti taikomos šios nuostatos: kumarino darinių reikia pradėti vartoti tuomet, kai trombocitų skaičius tampa normalus. Gydymą reikia pradėti ne didesne įsotinio, bet numatyta palaikomąja doze. Norėdami išvengti trombozę skatinančio poveikio kumarino vartojimo pradžioje, tęskite parenterinę antikoaguliaciją nuo 4 iki 5 dienų (daugiau informacijos rasite geriamojo antikoagulianto pakuotės informaciniame lapelyje). Parenterinio preparato vartojimą galima nutraukti tik po to, kai tarptautinis normalizuotas santykis (International Normalised Ratio, INR) nusistovi pageidaujamose ribose.

Rekomendacijos pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Beveik visas lepirudinas yra metabolizuojamas ir šalinamas per inkstus (taip pat žiūrėkite 5.2 skyrių), todėl prieš vartojant vaisto reikia įvertinti paciento inkstų funkciją. Inkstų sutrikimo atveju santykinis perdozavimas galimas netgi esant standartiniam dozavimui. Todėl iš karto suleidžiamą dozę ir infuzijos greitį reikia mažinti, jei yra arba įtariamas inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis 60 ml/min. ar kreatinino koncentracija serume didesnė nei 15 mg/l [133 µmol/l]). Klinikinių tyrimų metu HIT II tipo pacientai, kurių inkstų veikla labai sutrikusi, Refludan negydyti. Šios dozavimo rekomendacijos yra pagrįstos vienkartinės dozės tyrimais mažam pacientų, kurių sutrikusi inkstų veikla, skaičiui. Todėl šios rekomendacijos yra tik preliminaros.

Kai yra įmanoma, dozės reguliavimas turėtų būti pagrįstas kreatinino klirensu vertėmis, gautomis naudojant patikimus metodus (24 val. šlapimo mėginių ėmimas). Visais kitais atvejais dozė turėtų būti koreguojama atsižvelgiant į kreatinino vertę.

Bet kuriuo atveju iš karto į veną suleidžiamą dozę būtina sumažinti iki 0,2 mg/kg kūno svorio.

Infuzijos greitį būtina sumažinti remiantis 1 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis. Būtinai papildomas DATL stebėjimas.

1 lentelė. Infuzijos greičio mažinimas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi.

Kreatinino klirensas ml/min.	Kreatinino kiekis serume mg/l (μmol/l)	Koreguotas infuzijos greitis Įprastinės dozės %
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
Mažiau nei 15*	Daugiau nei 60 (530)*	Venkite infuzijos arba ją NUTRAUKITE!*

* Pacientams, kuriems taikoma hemodializė arba kuriems atsirado ūmus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min. arba kreatinino kiekis serume didesnis nei 60 mg/l [530 μmol/l]), Refludan infuzijos reikėtų vengti arba ją nutraukti.
Tik jei DATL vertės nukrito žemiau apatinės terapinės ribos (žiūrėkite poskyrį „Stebėjimas. Pageidaujamos DATL ribos“), kas antrą dieną reikėtų apsvarstyti, ar toliau reikia suleisti į veną iš karto 0,1 mg/kg kūno svorio dozę.

Vartojimo metodas

Ištirpinkite liofilizatą taip, kaip nurodyta 6.6 skyriuje.

Pradinė dozė, suleidžiama į veną iš karto

Į veną iš karto suleidžiamai injekcijai reikalingas 5 mg/ml koncentracijos tirpalas. Intraveninė injekcija turi būti atlikta lėtai.

2 lentelė. Standartinio injekcijos tūrio pagal kūno svorį pavyzdžiai.

Kūno svoris (kg)	Injekcijos tūris (ml)	
	Dozavimas 0,4 mg/kg kūno svorio	Dozavimas 0,2 mg/kg kūno svorio
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

Intraveninė infuzija

Nuolatinei intraveninei infuzijai yra reikalingas 2 mg/ml koncentracijos tirpalas. Infuzijų siurblio greitis (ml per valandą) turi būti nustatytas priklausomai nuo kūno svorio.

3 lentelė. Standartinio infuzijos greičio pagal kūno svorį pavyzdžiai.

Kūno svoris (kg)	Infuzijos greitis (ml/val.)	
	Dozavimas 0,15 mg/kg kūno svorio/val.	Dozavimas 0,1 mg/kg kūno svorio/val.
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 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas lepirudinui, hirudinams arba kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Jei kraujuojama arba yra polinkis kraujuoti, paprastai nepatariama vartoti Refludan. Gydytojas turi gerai palyginti Refludan vartojimo riziką su tikėtinais privalumais, atsižvelgdamas į galimas priemones kraujavimui sustabdyti.

Ši nuostata ypač taikytina šioms situacijoms, kurių metu yra padidėjusi kraujavimo rizika:

- neseniai atlikta didelių kraujagyslių punkcija arba organų biopsija;
- kraujagyslių arba organų anomalija;
- neseniai buvęs smegenų kraujotakos sutrikimas, insultas arba neseniai atlikta smegenų operacija;
- sunki, nekontroliuojama hipertenzija;
- bakterinis endokarditas;
- progresavęs inkstų sutrikimas;
- yra polinkis kraujuoti;
- neseniai atlikta didelė chirurginė operacija;
- neseniai buvęs kraujavimas (pvz.: kaukolės viduje, iš skrandžio ir žarnų, akies viduje, iš plaučių);
- aiškūs kraujavimo požymiai;
- aktyvi skrandžio opa;
- pacientas vyresnis negu 65 metų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Anafilaksija. Refludan gali sukelti alergines reakcijas, taip pat anafilaksiją ir šoką (žiūrėkite 4.8 skyrių). Anafilaksinės reakcijos, pasibaigusios mirtimi, buvo nustatytos pacientams, kuriems pakartotinai buvo taikomas antras arba trečias gydymo kursas Refludan, todėl prieš pradedant pakartotinai gydyti Refludan, reikia apsisvarstyti, ar negalima gydyti alternatyviu būdu. Kadangi šios reakcijos yra susijusios su imunitetu, pacientams, kurie pastaruoju metu buvo gydyti hirudinu arba hirudino analogu, rizika gali būti padidėjusi. Gydymas Refludan turėtų būti pradėtas tik ten, kur operatyviai galima suteikti pagalbą ir kur galima gydyti anafilaksines reakcijas.
- Pacientai turi būti informuoti, kad yra gydomi Refludan.
- Inkstų sutrikimo atveju, net taikant standartinį dozavimą, galimas santykinis perdozavimas. Gydantis gydytojas turi atidžiai apsisvarstyti vaisto vartojimo pavojų ir laukiamą naudą. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, gydymo lepirudinu gali tekti atsisakyti. Jei yra arba įtariama, jog yra nepakankama inkstų veikla, būtina mažinti infuzijos greitį (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Nėra patirties gydant lepirudinu pacientus, kurių kepenų veikla labai sutrikusi. Kepenų cirozė gali daryti įtaką lepirudino šalinimui per inkstus. Sunkus kepenų pažeidimas (pvz., kepenų cirozė) gali stiprinti lepirudino poveikį kraujo krešėjimui, kadangi susilpnėja nuo vitamino K priklausomų krešėjimo faktorių sintezė, todėl gali pablogėti kraujo krešėjimas.
- Antihirudino antikūnų pastebėta apie 40 % pacientų, sergančių II tipo HIT. Antikūnai dažniau nustatyti ligoniams, kurie vaisto vartojo ilgiau negu penkias dienas. Šie antikūnai gali stiprinti lepirudino antikoaguliacinį poveikį galbūt dėl aktyvių lepirudino–antihirudino junginių lėtesnio šalinimo per inkstus. Todėl būtina atidžiai stebėti DATL, taip pat ir ilgesnio gydymo metu. Duomenų, kad lepirudino neutralizavimas ar alerginės reakcijos yra susiję su teigiamais antikūnų tyrimo rezultatais, nėra.
- Patirtis taikant kombinuotą terapiją trombolizininiais vaistais pacientams, sergantiems II tipo HIT, yra labai maža. Šiuo atveju yra didelė sunkaus kraujavimo rizika, todėl Refludan dozavimą reikia gerokai sumažinti. Tokiu atveju optimalus Refludan dozavimas nežinomas.
- Vartojimas vaikams. Saugumas ir efektyvumas vaikams nenustatytas.

- Pagyvenę pacientai. Pagyvenusiems pacientams kraujo krešėjimo sumažėjimas yra susijęs su didesne kraujavimo rizika. Svarstant lepirudino dozavimą pagyvenusiems pacientams, būtina atsižvelgti į galimą inkstų veiklos sutrikimą. Dėl pagyvenusio amžiaus specifinis dozės koregavimas nebūtinai. Dozavimas koreguojamas atsižvelgiant į inkstų funkciją, svorį ir DATL (žiūrėkite 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jokie sąveikos tyrimai su kitais vaistiniais preparatais nebuvo atliekami.

Kartu vartojami tromboliziniai vaistai (pvz.: rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius arba streptokinazė) gali:

- didinti kraujavimo komplikacijų riziką;
- reikšmingai padidinti Refludan sukeliama DATL pailgėjimą.

Kartu su preparatu vartojami kumarino dariniai (vitamino K antagonistai) ir vaistai, kurie veikia trombocitų funkciją, gali didinti kraujavimo riziką.

Refludan vartojimas su:

- trombocitų agregacijos inhibitoriais (išskyrus acetilsalicilio rūgštį), t. y. tiklopidinu arba klopidoireliu,
- GpIIb/IIIa receptorių antagonistais, t. y. eptifibatidu, tirofibanu arba abciksimabu,
- kitais trombino inhibitoriais, t. y. mažo molekulinio svorio hepariniais, neištirtas.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Ar Refludan vartoti nėščiai moteriai ir žindyvei saugu, nenustatyta.

Standartinių toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimų duomenimis, sumažėja kelių ir jų atsivertų šuniukų išgyvenamumas.

Šiuo metu informacijos apie Refludan vartojimą žindymo laikotarpiu nėra.

Refludan nėščioms moterims ar žindymams skirti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dauguma nepageidaujamų poveikių, kuriuos patyrė Refludan gydyti ligoniai, yra susiję su kraujavimu ($>1/10$). Gyvybei grėsmingi kraujavimo atvejai (įskaitant ir vidinį kraujavimą į kaukolę) pasireiškė retai (nuo $\geq 1/1000$ to $<1/100$) ligoniams, sergantiems ūmiu koronariniu sindromu, užfiksuotu klinikiniuose tyrimuose. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys II tipo HIT, metu buvo užregistruotas 1% mirtinų kraujavimų ir 0,2% kraujavimo į kaukolę atvejų.

Užregistruoti Refludan šalutiniai poveikiai pateikiami tolimesnėje lentelėje.

Labai dažnai (>1/10); dažnai (>1/100, <1/10); nedažnai (>1/1000 <1/100); retai (>1/10 000 <1/1000); labai retai (<1/10 000)		
Organų sistemos klasė	Labai dažnai	Retai
Imuninės sistemos sutrikimai		Anafilaksinės/anafilaktoidinės reakcijos
Kraujagyslių ligos	anemija arba hemoglobino kiekio sumažėjimas be aiškos kraujavimo priežasties Hematoma Kraujavimas iš punkcijos vietų Kraujavimas iš nosies Kraujas šlapime Kraujavimas skrandžio, žarnų, makšties, išangės, Kraujavimas iš plaučių Pooperacinis hemotoraksas Hemoperikardas Kraujavimas kaukolės viduje	Smarkūs bėrimai Šokas, įskaitant mirtiną šoką
Kvėpavimo, gerklės ir tarpuplaučio ligos		Kosulys Švilpesys kvėpuojant Dusulys
Odos ir poodinio audinio ligos		Alerginės odos reakcijas (įskaitant bėrimą) Niežėjimas Urtikarija Angioedema (įskaitant veido, liežuvio, gerklės edemą)
Bendro pobūdžio sutrikimai ir administravimo vietos pažeidimai		Karščiavimas Drebulys Injekcijų vietos reakcijos, įskaitant skausmą.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju gali padidėti kraujavimo rizika.

Šiuo metu nuo lepirudino nėra jokio specifinio priešnuodžio. Jei prasideda pavoju gyvybei keliantis kraujavimas ir įtariama, jog lepirudino plazmoje yra per daug, reikia laikytis šių rekomendacijų:

- nedelsiant NUTRAUKTI Recludan vartojimą;
- nustatyti DATL ir kitus krešėjimo rodmenis;
- nustatyti hemoglobino kiekį ir pasiruošti kraujo perpylimui;
- laikytis šiuolaikinių šoko gydymo reikalavimų.

Be to, pranešimai apie individualius atvejus ir *in-vitro* duomenys rodo, kad šioje situacijoje gali būti naudinga kraujo filtracija arba dializė (naudojant didelio laidumo dializės membranas, praleidžiančias ne didesnes kaip 50 000 Daltonų molekules).

Tyrimo su kiaulėmis duomenimis, kad von Willebrando faktoriaus (vWF, 66 TV/kg kūno svorio) taikymas žymiai sumažina kraujavimo laiką.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai – tiesioginis trombino inhibitorius, ATC kodas – B01AE02

Lepirudinas ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudinas) yra rekombinantinis hirudinas, gaminamas mielių ląstelių. 65 amino rūgščių polipeptido molekulinis svoris yra 6979,5 Daltono. Labai mažą natūralaus hirudino, kaip šeimai labai homologiško izopolipeptido, kiekį, gamina dėlės *Hirudo medicinalis*.

Lepirudinas yra labai specifiškas tiesioginis trombino inhibitorius. Jo aktyvumas yra matuojamas chromogeniniu įvertinimu. Vienas antitrombino vienetas (ATV) yra hirudino kiekis, kuris neutralizuoja vieną WHO trombino preparato 89/588 vienetą. Lepirudino specifinis aktyvumas yra apie 16 000 ATV/mg.

Jo veikimo būdas nepriklauso nuo antitrombino III. Trombocitų faktorius 4 neslopina lepirudino. Viena hirudino molekulė prisijungia prie vienos trombino molekulės ir taip blokuoja trombino trombogeninį veikimą.

Todėl yra paveikiami visi nuo trombino priklausomi krešėjimo tyrimų rodmenys, pvz., DATL vertė padidėja priklausomai nuo dozės.

Šioje preparato charakteristikų santraukoje klinikinė informacija apie II tipo HIT yra pagrįsta dviejų tyrimų, kuriuose dalyvavo 198 pacientai, sergantys II tipo HIT, gydyti Refludan, duomenimis. 125 ligonių, sergančių II tipo HIT ir tromboemboline liga, stebėjimo duomenimis, bendras mirtingumas tyrimo laikotarpiu buvo apytiksliai 9 %, tuo tarpu amputacijos ir naujos tromboembolinės komplikacijos buvo nustatytos atitinkamai 6 % ir 10 % pacientų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Į veną suleisto lepirudino farmakokinetines savybes gerai charakterizuoja dviejų skyrių modelis. Vaistas daugiausia pasiskirsto tarpląstelinuose skysčiuose ir šį procesą charakterizuoja pusinis gyvavimo laikas, kuris trunka maždaug 10 minučių. Eliminacija yra pagrindinis procesas, kurį charakterizuoja galutinis pusinio gyvavimo laikas. Jis jauniems savanoriams trunka maždaug 1,3 valandos.

Išskyrimas ir metabolizmas vyksta inkstuose, apie 45 % suvartotos dozės yra aptinkama šlapime. Maždaug 35 % dozės yra šalinama nepakitusia forma.

Sisteminis lepirudino klirensas mažėja proporcingai esamam glomerulų filtracijos greičiui. Sisteminis lepirudino klirensas moterims yra maždaug 25 % mažesnis negu vyrams.

Pagyvenusiems žmonėms sisteminis lepirudino klirensas yra apie 25 % mažesnis, negu jaunesniems pacientams. Vien amžiaus skirtumas nuo 30 iki 70 metų sukelia 7 % klirenso sumažėjimą. Didžioji dauguma klirenso skirtumų tarp jaunų ir pagyvenusių pacientų atsiranda dėl inkstų funkcijos skirtumų. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems terminaliniu inkstų nepakankamu, vaisto pusinės eliminacijos periodas truko net dvi dienas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Vienkartinės ir daug kartų vartojamos dozės toksinio poveikio tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir beždžionėmis metu pastebėtas šalutinis poveikis, kurio galima tikėtis iš stipraus farmakodinaminio lepirudino veikimo. Beždžionių tinklainėje pastebėta kraujosruvų. Žiurkėms pasireiškė silpna ir vidutiniška regioninių limfmazgių sinusų histiocitozė ir sumažėjo hemosiderino susikaupimas blužnyje. Dėl antikūnų prieš hirudiną, pastebėtų kelioms gydytoms beždžionėms, pailgėjo galutinis pusinės eliminacijos periodas ir padidėjo sisteminis lepirudino gyvavimo laikas.

Mutageniškumas

Standartinių mutageninio ir klastogeninio poveikio tyrimų duomenimis, lepirudinas tokio poveikio nesukelia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

- Manitolis
- Natrio hidroksidas (šarmingumo iki pH 7 koregavimui).

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai. Ištirpintą preparatą būtina suvartoti nedelsiant .

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Buteliuką laikyti gamintojo išorinėje pakuotėje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Injekcinis buteliukas

Bespalvio I tipo stiklo buteliukas, užkimštas bromobutilo guminiu infuzijos kamščiu, plastmasiniu nuplėšiamu ir aliuminio dangteliais.

Pakuotės

- Pakuotėje yra 1 buteliukas.
- Pakuotėje yra 10 buteliukų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros rekomendacijos

- Tirpinimas ir tolesnis skiedimas turi būti atliekamas steriliomis sąlygomis.
- Tirpinimui turi būti naudojamas injekcinis vanduo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalas.
- Tolesniam skiedimui tinkamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalas.
- Greitam, visiškam ištirpinimui įšvirkškite 0,4 ml skiediklio į vakuminį buteliuką ir švelniai suplakite. Po ištirpinimo praėjus mažiau nei 3 minutėms, paprastai gaunamas skaidrus, bespalvis tirpalas.
- Negalima naudoti tirpalų, kuriuose yra drumzlių arba neištirpusių dalelių.
- Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
- Prieš vartojimą preparatą reikia sušildyti iki kambario temperatūros.
- Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai sunaikintas.
- Švirkšti galima tik polipropileno švirkštais.

5 mg/ml koncentracijos Recludan tirpalo ruošimas

Iš karto į veną suleidžiamai injekcijai reikalingas 5 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti viename buteliuke (20 mg lepirudino) esantį preparatą 0,4 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo.
- Galutinė 5 mg/ml koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą įsiurbus į sterilų vienkartinio naudojimo švirkštą (ne mažesnės kaip 5 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 4 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Paruoštas tirpalas dozuojamas priklausomai nuo kūno svorio (žr. 4.2 skyrių).

2 mg/ml koncentracijos Refludan tirpalo ruošimas

Nuolatinei intraveninei infuzijai reikalingas 2 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti dviejuose buteliukuose (kiekviename yra 20 mg lepirudino) esantį preparatą 0,4 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo.
- 2 mg/ml galutinė koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą iš abiejų butelių įsiurbus į vieną sterilų vienkartinį infuzijų siurblio švirkštą (50 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 20 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Infuzijų siurblio infuzijos greitis yra nustatomas atsižvelgiant į kūno svorį.
- Pradėjus vaistą švirkšti, infuzijos siurblio švirkštą būdina keisti ne rečiau kaip kas 12 valandų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/97/035/003	REFLUDAN 20 mg. Milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui. 1 buteliukas.
EU/1/97/035/004	REFLUDAN 20 mg. Milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui. 10 butelių.

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo priregistravimo data: 13-03-1997
Paskutinio perregistravimo data: 05-03-2007

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Dėl išsamios informacijos apie šį vaistinį preparatą žr. Europos vaistų tarnybos (EMA) tinklalapį <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refludan 50 mg milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 50 mg lepirudino.

Lepirudinas yra mielių ląstelių, kurių rekombinuota DNR, pagamintas produktas.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui.

Nuo baltos iki beveik baltos spalvos lifolizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kraujo krešėjimo slopinimas suaugusiems pacientams, sergantiems heparino sukelta II tipo trombocitopenija (heparin-induced thrombocytopenia – HIT) ir tromboembolinei ligai, kuriai būtinas parenterinis antitrombozinis gydymas.

Diagnozė turėtų būti patvirtinta HIPAA (heparin induced platelet activation assay – heparino sukeltu trombocitų aktyvacijos tyrimu) arba ekvivalentišku tyrimu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Refludan reikėtų pradėti vadovaujant gydytojui, turinčiam krešėjimo sutrikimų gydymo patirtį.

Pradinė dozė

Kraujo krešėjimo slopinimas suaugusiems pacientams, sergantiems heparino sukelta II tipo HIT ir tromboemboline liga:

- 0,4 mg/kg kūno svorio dozė į veną suleidžiama iš karto;
- po to 2 – 10 dienų arba ilgiau, jei kliniškai reikalinga, nuolatinės infuzijos būdu kas valandą sulašinama 0,15 mg/kg kūno svorio dozė.

Paprastai dozavimas priklauso nuo paciento kūno svorio. Ši nuostata galioja kūno svoriui esant iki 110 kg. Pacientams, kurių kūno svoris didesnis nei 110 kg, dozavimas neturėtų viršyti 110 kg kūno svorio dozės (taip pat žiūrėkite 2 ir 3 lenteles).

Stebėjimas ir Refludan dozavimo modifikavimas

Standartinės rekomendacijos

Stebėjimas

- Paprastai dozavimas (infuzijos greitis) turėtų būti pritaikytas prie DATL (dalinio aktyvuoto tromboplastino laiko).

- Pirmas DATL nustatymas turėtų būti atliekamas praėjus 4 valandoms po gydymo Refludan pradžios.
- DATL turėtų būti tikrinamas bent kartą per dieną. Gali būti reikalingas ir dažnesnis tikrinimas, pavyzdžiui, pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla arba padidėjusi kraujavimo rizika.
- Pageidaujamos DATL ribos (terapinis langas).
- Naudojant “Actin FS” ar “Neotromtin” automatiname koagulometro pageidaujama DATL riba yra nuo 1,5 iki 3 kartų didesnė už normalų kontrolinį dydį.
- jei naudojami kiti reagentai, viršutinė DATL terapinio lango riba turėtų būti žemesnė, t. y. viršyti normalų kontrolinį lygį ne daugiau kaip 2,5 karto.
- Norint nustatyti specifines ir tikslias DATL ribas, laboratorijos įranga / naudojamas testavimo reagentas gali būti kalibruotas pridedant į standartizuotą žmogaus plazmą 0,15 µg/ml lepirudino (apatinė riba) ir 1,5 µg/ml lepirudino (viršutinė riba).

Dozavimo modifikavimas

- Bet kokia DATL vertė, išeinanti už pageidaujamų ribų, turi būti patvirtinta prieš pat darant išvadas dėl dozavimo modifikavimo, išskyrus atvejus, jeigu kliniškai būtina nedelsiant reaguoti.
- Jei patvirtinta DATL vertė viršija pageidaujamą ribą, infuzija turėtų būti sustabdyta dviem valandoms. Vėl atnaujinant procedūrą infuzijos greitis turėtų būti sumažintas 50 % (į veną injekuoti iš karto papildomą dozę draudžiama). Po 4 valandų reikia vėl nustatyti DATL vertę.
- Jei patvirtinta DATL vertė yra mažesnė už pageidaujamą ribą, infuzijos greitis turėtų būti padidintas 20 %. DATL vertė vėl turėtų būti nustatyta po 4 valandų.
- Paprastai infuzijos greitis turi būti ne didesnis kaip 0,21 mg/kg/per valandą, jeigu netikrinamas krešėjimo sutrikimas, kurio būtų galima išvengti esant reikiamam DATL atsakui.

Vartojimo rekomendacijos pacientams, kuriems planuojama pradėti gydymą geriamaisiais antikoaguliantais

Jei pacientui pagal gydymo planą po Refludan terapijos kraujo krešėjimui mažinti reikia skirti kumarino darinių (vitamino K antagonistų), turi būti taikomos šios nuostatos: kumarino darinių reikia pradėti vartoti tuomet, kai trombocitų skaičius tampa normalus. Gydymą reikia pradėti ne didesne įsotinio, bet numatyta palaikomąja doze. Norėdami išvengti trombozę skatinančio poveikio kumarino vartojimo pradžioje, tęskite parenterinę antikoaguliaciją nuo 4 iki 5 dienų (daugiau informacijos rasite geriamojo antikoagulianto pakuotės informaciniame lapelyje). Parenterinio preparato vartojimą galima nutraukti tik po to, kai tarptautinis normalizuotas santykis (International Normalised Ratio, INR) nusistovi pageidaujamose ribose.

Rekomendacijos pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Beveik visas lepirudinas yra metabolizuojamas ir šalinamas per inkstus (taip pat žiūrėkite 5.2 skyrių), todėl prieš vartojant vaisto reikia įvertinti paciento inkstų funkciją. Inkstų sutrikimo atveju santykinis perdozavimas galimas netgi esant standartiniam dozavimui. Todėl iš karto suleidžiamą dozę ir infuzijos greitį reikia mažinti, jei yra arba įtariamas inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis 60 ml/min. ar kreatinino koncentracija serume didesnė nei 15 mg/l [133 µmol/l]). Klinikinių tyrimų metu HIT II tipo pacientai, kurių inkstų veikla labai sutrikusi, Refludan negydyti. Šios dozavimo rekomendacijos yra pagrįstos vienkartinės dozės tyrimais mažam pacientų, kurių sutrikusi inkstų veikla, skaičiui. Todėl šios rekomendacijos yra tik preliminaros.

Kai yra įmanoma, dozės reguliavimas turėtų būti pagrįstas kreatinino klirensu vertėmis, gautomis naudojant patikimus metodus (24 val. šlapimo mėginių ėmimas). Visais kitais atvejais dozė turėtų būti koreguojama atsižvelgiant į kreatinino vertę.

Bet kuriuo atveju iš karto į veną suleidžiamą dozę būtina sumažinti iki 0,2 mg/kg kūno svorio.

Infuzijos greitį būtina sumažinti remiantis 1 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis. Būtiną papildomą DATL stebėjimą.

1 lentelė. Infuzijos greičio mažinimas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi.

Kreatinino klirensas ml/min.	Kreatinino kiekis serume mg/l (μmol/l)	Koreguotas infuzijos greitis Įprastinės dozės %
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
Mažiau nei 15*	Daugiau nei 60 (530)*	Venkite infuzijos arba ją NUTRAUKITE!*

* Pacientams, kuriems taikoma hemodializė arba kuriems atsirado ūmus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min. arba kreatinino kiekis serume didesnis nei 60 mg/l [530 μmol/l]), Refludan infuzijos reikėtų vengti arba ją nutraukti.
Tik jei DATL vertės nukrito žemiau apatinės terapinės ribos (žiūrėkite poskyrį „Stebėjimas. Pageidaujamos DATL ribos“), kas antrą dieną reikėtų apsvastyti, ar toliau reikia suleisti į veną iš karto 0,1 mg/kg kūno svorio dozę.

Vartojimo metodas

Ištirpinkite liofilizatą taip, kaip nurodyta 6.6 skyriuje.

Pradinis dozė, suleidžiama į veną iš karto

Į veną iš karto suleidžiamai injekcijai reikalingas 5 mg/ml koncentracijos tirpalas. Intraveninė injekcija turi būti atlikta lėtai.

2 lentelė. Standartinio injekcijos tūrio pagal kūno svorį pavyzdžiai.

Kūno svoris (kg)	Injekcijos tūris (ml)	
	Dozavimas 0,4 mg/kg kūno svorio	Dozavimas 0,2 mg/kg kūno svorio
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

Intraveninė infuzija

Nuolatinei intraveninei infuzijai yra reikalingas 2 mg/ml koncentracijos tirpalas. Infuzijų siurblio greitis (ml per valandą) turi būti nustatytas priklausomai nuo kūno svorio.

3 lentelė. Standartinio infuzijos greičio pagal kūno svorį pavyzdžiai.

Kūno svoris (kg)	Infuzijos greitis (ml/val.)	
	Dozavimas 0,15 mg/kg kūno svorio/val.	Dozavimas 0,1 mg/kg kūno svorio/val.
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 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas lepirudinui, hirudinams arba kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Jei kraujuojama arba yra polinkis kraujuoti, paprastai nepatariama vartoti Refludan. Gydytojas turi gerai palyginti Refludan vartojimo riziką su tikėtinais privalumais, atsižvelgdamas į galimas priemones kraujavimui sustabdyti.

Ši nuostata ypač taikytina šioms situacijoms, kurių metu yra padidėjusi kraujavimo rizika:

- neseniai atlikta didelių kraujagyslių punkcija arba organų biopsija;
- kraujagyslių arba organų anomalija;
- neseniai buvęs smegenų kraujotakos sutrikimas, insultas arba neseniai atlikta smegenų operacija;
- sunki, nekontroliuojama hipertenzija;
- bakterinis endokarditas;
- progresavęs inkstų sutrikimas;
- yra polinkis kraujuoti;
- neseniai atlikta didelė chirurginė operacija;
- neseniai buvęs kraujavimas (pvz.: kaukolės viduje, iš skrandžio ir žarnų, akies viduje, iš plaučių);
- aiškūs kraujavimo požymiai;
- aktyvi skrandžio opa;
- pacientas vyresnis negu 65 metų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Anafilaksija. Refludan gali sukelti alergines reakcijas, taip pat anafilaksiją ir šoką (žiūrėkite 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Anafilaksinės reakcijos, pasibaigusios mirtimi, buvo nustatytos pacientams, kuriems pakartotinai buvo taikomas antras arba trečias gydymo kursas Refludan, todėl prieš pradėdant pakartotinai gydyti Refludan, reikia apsispręsti, ar negalima gydyti alternatyviu būdu. Kadangi šios reakcijos yra susijusios su imunitetu, pacientams, kurie pastaruoju metu buvo gydyti hirudinu arba hirudino analogu, rizika gali būti padidėjusi. Gydymas Refludan turėtų būti pradėtas tik ten, kur operatyviai galima suteikti pagalbą ir kur galima gydyti anafilaksinės reakcijas.
- Pacientai turi būti informuoti, kad yra gydomi Refludan.
- Inkstų sutrikimo atveju, net taikant standartinį dozavimą, galimas santykinis perdozavimas. Gydantis gydytojas turi atidžiai apsispręsti vaisto vartojimo pavojų ir laukiamą naudą. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, gydymo lepirudinu gali tekti atsisakyti. Jei yra arba įtariama, jog yra nepakankama inkstų veikla, būtina mažinti infuzijos greitį (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).
- Nėra patirties gydant lepirudinu pacientus, kurių kepenų veikla labai sutrikusi. Kepenų cirozė gali daryti įtaką lepirudino šalinimui per inkstus. Sunkus kepenų pažeidimas (pvz., kepenų cirozė) gali stiprinti lepirudino poveikį kraujo krešėjimui, kadangi susilpnėja nuo vitamino K priklausomų krešėjimo faktorių sintezė, todėl gali pablogėti kraujo krešėjimas.
- Antihirudino antikūnų pastebėta apie 40 % pacientų, sergančių II tipo HIT. Antikūnai dažniau nustatyti ligoniams, kurie vaisto vartojo ilgiau negu penkias dienas. Šie antikūnai gali stiprinti lepirudino antikoaguliacinį poveikį galbūt dėl aktyvių lepirudino–antihirudino junginių lėtesnio šalinimo per inkstus. Todėl būtina atidžiai stebėti DATL, taip pat ir ilgesnio gydymo metu. Duomenų, kad lepirudino neutralizavimas ar alerginės reakcijos yra susiję su teigiamais antikūnų tyrimo rezultatais, nėra.
- Patirtis taikant kombinuotą terapiją trombolizininiais vaistais pacientams, sergantiems II tipo HIT, yra labai maža. Šiuo atveju yra didelė sunkaus kraujavimo rizika, todėl Refludan dozavimą reikia gerokai sumažinti. Tokiu atveju optimalus Refludan dozavimas nežinomas.
- Vartojimas vaikams. Saugumas ir efektyvumas vaikams nenustatytas.

- Pagyvenę pacientai. Pagyvenusiems pacientams kraujo krešėjimo sumažėjimas yra susijęs su didesne kraujavimo rizika. Svarstant lepirudino dozavimą pagyvenusiems pacientams, būtina atsižvelgti į galimą inkstų veiklos sutrikimą. Dėl pagyvenusio amžiaus specifinis dozės koregavimas nebūtinai. Dozavimas koreguojamas atsižvelgiant į inkstų funkciją, svorį ir DATL (žiūrėkite 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Jokie sąveikos tyrimai su kitais vaistiniais preparatais nebuvo atliekami.

Kartu vartojami tromboliziniai vaistai (pvz.: rekombinantinis audinių plazminogeno aktyvatorius arba streptokinazė) gali:

- didinti kraujavimo komplikacijų riziką;
- reikšmingai padidinti Refludan sukeliama DATL pailgėjimą.

Kartu su preparatu vartojami kumarino dariniai (vitamino K antagonistai) ir vaistai, kurie veikia trombocitų funkciją, gali didinti kraujavimo riziką.

Refludan vartojimas su:

- trombocitų agregacijos inhibitoriais (išskyrus acetilsalicilio rūgštį), t. y. tiklopidinu arba klopidoireliu,
- GpIIb/IIIa receptorių antagonistais, t. y. eptifibatidu, tirofibanu arba abciximabu,
- kitais trombino inhibitoriais, t. y. mažo molekulinio svorio heparinais, neištirtas.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Ar Refludan vartoti nėščiai moteriai ir žindyvei saugu, nenustatyta.

Standartinių toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimų duomenimis, sumažėja kelių ir jų atsivertų šuniukų išgyvenamumas.

Šiuo metu informacijos apie Refludan vartojimą žindymo laikotarpiu nėra.

Refludan nėščioms moterims ar žindymams skirti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dauguma nepageidaujamų poveikių, kuriuos patyrė Refludan gydyti ligoniai, yra susiję su kraujavimu ($>1/10$). Gyvybei grėsmingi kraujavimo atvejai (įskaitant ir vidinį kraujavimą į kaukolę) pasireiškė retai (nuo $\geq 1/1000$ to $<1/100$) ligoniams, sergantiems ūmiu koronariniu sindromu, užfiksuotu klinikiniuose tyrimuose. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys II tipo HIT, metu buvo užregistruotas 1% mirtinų kraujavimų ir 0,2% kraujavimo į kaukolę atvejų.

Užregistruoti Refludan šalutiniai poveikiai pateikiami tolimesnėje lentelėje.

Labai dažnai (>1/10); dažnai (>1/100, <1/10); nedažnai (>1/1000 <1/100); retai (>1/10 000 <1/1000); labai retai (<1/10 000)		
Organų sistemos klasė	Labai dažnai	Retai
Imuninės sistemos sutrikimai		Anafilaksinės/anafilaktoidinės reakcijos
Kraujagyslių ligos	anemija arba hemoglobino kiekio sumažėjimas be aiškos kraujavimo priežasties Hematoma Kraujavimas iš punkcijos vietų Kraujavimas iš nosies Kraujas šlapime Kraujavimas skrandžio, žarnų, makšties, išangės, Kraujavimas iš plaučių Pooperacinis hemotoraksas Hemoperikardas Kraujavimas kaukolės viduje	Smarkūs bėrimai Šokas, įskaitant mirtiną šoką
Kvėpavimo, gerklės ir tarpuplaučio ligos		Kosulys Švilpesys kvėpuojant Dusulys
Odos ir poodinio audinio ligos		Alerginės odos reakcijas (įskaitant bėrimą) Niežėjimas Urtikarija Angioedema (įskaitant veido, liežuvio, gerklės edemą)
Bendro pobūdžio sutrikimai ir administravimo vietos pažeidimai		Karščiavimas Drebulys Injekcijų vietos reakcijos, įskaitant skausmą.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju gali padidėti kraujavimo rizika.

Šiuo metu nuo lepirudino nėra jokio specifinio priešnuodžio. Jei prasideda pavoju gyvybei keliantis kraujavimas ir įtariama, jog lepirudino plazmoje yra per daug, reikia laikytis šių rekomendacijų:

- nedelsiant NUTRAUKTI Recludan vartojimą;
- nustatyti DATL ir kitus krešėjimo rodmenis;
- nustatyti hemoglobino kiekį ir pasiruošti kraujo perpylimui;
- laikytis šiuolaikinių šoko gydymo reikalavimų.

Be to, pranešimai apie individualius atvejus ir *in-vitro* duomenys rodo, kad šioje situacijoje gali būti naudinga kraujo filtracija arba dializė (naudojant didelio laidumo dializės membranas, praleidžiančias ne didesnes kaip 50 000 Daltonų molekules).

Tyrimo su kiaulėmis duomenimis, kad von Willebrando faktoriaus (vWF, 66 TV/kg kūno svorio) taikymas žymiai sumažina kraujavimo laiką.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai – tiesioginis trombino inhibitorius, ATC kodas – B01AE02.

Lepirudinas ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudinas) yra rekombinantinis hirudinas, gaminamas mielių ląstelių. 65 amino rūgščių polipeptido molekulinis svoris yra 6979,5 Daltono. Labai mažą natūralaus hirudino, kaip šeimai labai homologiško izopolipeptido, kiekį, gamina dėlės *Hirudo medicinalis*.

Lepirudinas yra labai specifiškas tiesioginis trombino inhibitorius. Jo aktyvumas yra matuojamas chromogeniniu įvertinimu. Vienas antitrombino vienetas (ATV) yra hirudino kiekis, kuris neutralizuoja vieną WHO trombino preparato 89/588 vienetą. Lepirudino specifinis aktyvumas yra apie 16 000 ATV/mg.

Jo veikimo būdas nepriklauso nuo antitrombino III. Trombocitų faktorius 4 neslopina lepirudino. Viena hirudino molekulė prisijungia prie vienos trombino molekulės ir taip blokuoja trombino trombogeninį veikimą.

Todėl yra paveikiami visi nuo trombino priklausomi krešėjimo tyrimų rodmenys, pvz., DATL vertė padidėja priklausomai nuo dozės.

Šioje preparato charakteristikų santraukoje klinikinė informacija apie II tipo HIT yra pagrįsta dviejų tyrimų, kuriuose dalyvavo 198 pacientai, sergantys II tipo HIT, gydyti Refludan, duomenimis. 125 ligonių, sergančių II tipo HIT ir tromboemboline liga, stebėjimo duomenimis, bendras mirtingumas tyrimo laikotarpiu buvo apytiksliai 9 %, tuo tarpu amputacijos ir naujos tromboembolinės komplikacijos buvo nustatytos atitinkamai 6 % ir 10 % pacientų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Į veną suleisto lepirudino farmakokinetinės savybės gerai charakterizuoja dviejų skyrių modelis. Vaistas daugiausia pasiskirsto tarpląstelinuose skysčiuose ir šį procesą charakterizuoja pusinis gyvavimo laikas, kuris trunka maždaug 10 minučių. Eliminacija yra pagrindinis procesas, kurį charakterizuoja galutinis pusinio gyvavimo laikas. Jis jauniems savanoriams trunka maždaug 1,3 valandos.

Išskyrimas ir metabolizmas vyksta inkstuose, apie 45 % suvartotos dozės yra aptinkama šlapime. Maždaug 35 % dozės yra šalinama nepakitusia forma.

Sisteminis lepirudino klirensas mažėja proporcingai esamam glomerulų filtracijos greičiui. Sisteminis lepirudino klirensas moterims yra maždaug 25 % mažesnis negu vyrams.

Pagyvenusiems žmonėms sisteminis lepirudino klirensas yra apie 25 % mažesnis, negu jaunesniems pacientams. Vien amžiaus skirtumas nuo 30 iki 70 metų sukelia 7 % klirenso sumažėjimą. Didžioji dauguma klirenso skirtumų tarp jaunų ir pagyvenusių pacientų atsiranda dėl inkstų funkcijos skirtumų. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems terminaliniu inkstų nepakankamu, vaisto pusinės eliminacijos periodas truko net dvi dienas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Vienkartinės ir daug kartų vartojamos dozės toksinio poveikio tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir beždžionėmis metu pastebėtas šalutinis poveikis, kurio galima tikėtis iš stipraus farmakodinaminio lepirudino veikimo. Beždžionių tinklainėje pastebėta kraujosruvų. Žiurkėms pasireiškė silpna ir vidutiniška regioninių limfmazgių sinusų histiocitozė ir sumažėjo hemosiderino susikaupimas blužnyje. Dėl antikūnų prieš hirudiną, pastebėtų kelioms gydytoms beždžionėms, pailgėjo galutinis pusinės eliminacijos periodas ir padidėjo sisteminis lepirudino gyvavimo laikas.

Mutageniškumas

Standartinių mutageninio ir klastogeninio poveikio tyrimų duomenimis, lepirudinas tokio poveikio nesukelia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

- Manitolis
- Natrio hidroksidas (šarmingumo iki pH 7 koregavimui).

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Ištirpintą preparatą būtina suvartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Buteliuką laikyti gamintojo išorinėje pakuotėje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Injekcinis buteliukas

Bespalvio I tipo stiklo buteliukas, užkimštas bromobutilo guminiu infuzijos kamščiu, plastmasiniu nuplėšiamu ir aliuminio dangteliais.

Pakuotės

- Pakuotėje yra 1 buteliukas.
- Pakuotėje yra 10 buteliukų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros rekomendacijos

- Tirpinimas ir tolesnis skiedimas turi būti atliekamas steriliomis sąlygomis.
- Tirpinimui turi būti naudojamas injekcinis vanduo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalas.
- Tolesniam skiedimui tinkamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalas.
- Greitam, visiškam ištirpinimui įšvirkškite 1 ml skiediklio į vakuminį buteliuką ir švelniai suplakite. Po ištirpinimo praėjus mažiau nei 3 minutėms, paprastai gaunamas skaidrus, bespalvis tirpalas.
- Negalima naudoti tirpalų, kuriuose yra drumzlių arba neištirpusių dalelių.
- Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
- Prieš vartojimą preparatą reikia sušildyti iki kambario temperatūros.
- Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai sunaikintas.
- Švirkšti galima tik polipropileno švirkštais.

5 mg/ml koncentracijos Refluidan tirpalo ruošimas

Iš karto į veną suleidžiamai injekcijai reikalingas 5 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti viename buteliuke (50 mg lepirudino) esantį preparatą 1 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo.
- Galutinė 5 mg/ml koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą įsiurbus į sterilų vienkartinio naudojimo švirkštą (ne mažesnės kaip 10 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 10 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Paruoštas tirpalas dozuojamas priklausomai nuo kūno svorio (žr. 4.2 skyrių).

2 mg/ml koncentracijos Refludan tirpalo ruošimas

Nuolatinei intraveninei infuzijai reikalingas 2 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti dviejuose buteliukuose (kiekviename yra 50 mg lepirudino) esantį preparatą 1 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo.
- 2 mg/ml galutinė koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą iš abiejų butelių įsiurbus į vieną sterilų vienkartinį infuzijų siurblio švirkštą (50 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 50 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Infuzijų siurblio infuzijos greitis yra nustatomas atsižvelgiant į kūno svorį.
- Pradėjus vaistą švirkšti, infuzijos siurblio švirkštą būdina keisti ne rečiau kaip kas 12 valandų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/97/035/001	REFLUDAN 50 mg. Milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui. 1 buteliukas.
EU/1/97/035/002	REFLUDAN 50 mg. Milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui. 10 butelių.

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 13-03-1997

Paskutinio perregistravimo data: 05-03-2007

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Dėl išsamios informacijos apie šį vaistinį preparatą žr. Europos vaistų tarnybos (EMA) tinklalapį <http://www.emea.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ
SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS
IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburgas
Vokietija

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą pavadinimas ir adresas

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburgas
Vokietija

B. REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI
REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žiūrėti I Priedo: Preparato charakteristikų santrauka, 4.2 skyrių)

- **SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, ATSIŽVELGIANT Į SAUGŲ IR EFEKTYVŲ
VAISTO VARTOJIMĄ**

Duomenys nebūtini.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Vaistinis preparatas neregistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Vienas 20 mg buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refludan 20 mg milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui
Lepirudinas

2. VEIKLIOJIMEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 buteliuke yra 20 mg lepirudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio, natrio hidroksido.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 buteliukas, kuriame yra miltelių injekciniam ar infuziniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną.

Reikia ištirpinti viename buteliuke esančius miltelius (20 mg lepirudino) 0,4 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo. Prieš vartojimą reikalingas tolesnis skiedimas. Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
Nevartokite tirpalo, kuriame yra drumzlių ar dalelių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

Nesunaudotą tirpalą būtina tinkamai sunaikinti.

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/97/035/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Dešimt 20 mg buteliukų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refludan 20 mg milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui
Lepirudinas

2. VEIKLIOJIMEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 buteliuke yra 20 mg lepirudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio, natrio hidroksido.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Dešimt buteliukų, kurių kiekviename yra miltelių injekciniam ar infuziniam tirpalui ruošti

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną.

Reikia ištirpinti viename buteliuke esančius miltelius (20 mg lepirudino) 0,4 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo. Prieš vartojimą reikalingas tolesnis skiedimas. Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
Nevartokite tirpalo, kuriame yra drumzlių ar dalelių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

Nesunaudotą tirpalą būtina tinkamai sunaikinti.

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/97/035/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

20 mg BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Refludan 20 mg. Milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui.
Lepirudinas

Vartoti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Vienas 50 mg buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refludan 50 mg milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui
Lepirudinas

2. VEIKLIOJIMEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 buteliuke yra 50 mg lepirudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio, natrio hidroksido.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 buteliukas, kuriame yra miltelių injekciniam ar infuziniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną.

Reikia ištirpinti viename buteliuke esančius miltelius (50 mg lepirudino) 1 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo. Prieš vartojimą reikalingas tolesnis skiedimas. Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
Nevartokite tirpalo, kuriame yra drumzlių ar dalelių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą būtina tinkamai sunaikinti.

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/97/035/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – Dešimt 50 mg buteliukų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Refludan 50 mg milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui
Lepirudinas

2. VEIKLIOJIMEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 buteliuke yra 50 mg lepirudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio, natrio hidroksido.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Dešimt buteliukų, kurių kiekviename yra miltelių injekciniam ar infuziniam tirpalui ruošti

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną.

Reikia ištirpinti viename buteliuke esančius miltelius (50 mg lepirudino) 1 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo. Prieš vartojimą reikalingas tolesnis skiedimas. Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
Nevartokite tirpalo, kuriame yra drumzlių ar dalelių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą būtina tinkamai sunaikinti.

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/97/035/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ

50 mg BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Refludan 50 mg. Milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui.

Lepirudinas

Vartoti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

B. INFORMACINIS LAPELIS

Vaistinis preparatas nebeįregistruotas

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Refludant 20 mg milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui
Lepirudinas

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Preparatas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai tokie patys kaip Jūsų.
- Jei kurie nors šalutiniai poveikiai tampa rimti arba pastebite šiame informaciniame lapelyje nenurodytų šalutinių poveikių, pasakykite apie juos savo gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Refludan ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Refludan
3. Kaip vartoti Refludan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Refludan
6. Kita informacija

1. KAS YRA REFLUDAN IR NUO KO JIS VARTOJAMAS?

Refludan yra vaistinis preparatas nuo trombozų.

Vaistai nuo trombozų apsaugo nuo kraujo krešulių (trombozų) susidarymo.

Refludan yra vartojamas kraujo krešėjimui mažinti suaugusiems pacientams, kuriems yra heparino sukelta II tipo trombocitopenija (HIT) ir tromboembolinė liga, jei reikia gydyti injekciniais vaistais nuo trombozų. II tipo HIT yra liga, kuri gali atsirasti pacientams, vartojantiems vaistus, kurių sudėtyje yra heparino. Tai yra tam tikros rūšies alergija heparinui. Todėl gali žymiai sumažėti kraujo trombocitų skaičius ir/arba atsirasti krešulių kraujagyslėse (trombozė).

Dėl šios priežasties organuose papildomai gali susikaupti krešulių.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT REFLUDAN?

Refludan vartoti draudžiama:

- jeigu esate alergiškas (padidėjęs jautrumas) lepirudinui, hirudinams arba bet kuriai pagalbinei Refludan medžiagai;
- jeigu pacientė nėščia arba žindyvė.

Specialių atsargumo priemonių reikia vartojant Refludan

Jei yra polinkis kraujuoti, Jūsų gydytojas palygins Refludan vartojimo riziką su privalumais. Todėl pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra ar buvo:

- neseniai atlikta didelių kraujagyslių punkcija;
- kraujagyslių arba organų anomalija;
- neseniai buvęs smegenų kraujotakos sutrikimas, insultas arba neseniai atlikta smegenų operacija;
- didelis kraujo spaudimas;
- širdies vidinio sluoksnio uždegimas;
- progresavęs inkstų sutrikimas;
- padidėjęs polinkis kraujuoti;
- neseniai atlikta didelė chirurginė operacija;

- neseniai buvęs kraujavimas (pvz.: kaukolės viduje, iš skrandžio ir žarnų, akies viduje, iš plaučių);
- aiškūs kraujavimo požymiai;
- aktyvi skrandžio opa;
- daugiau negu 65 metai.

Informuokite savo gydytoją, jei yra susilpnėjusi inkstų funkcija arba kepenų cirozė (progresuojanti kepenų liga), nes tokiu atveju gydytojas sumažins dozavimą.

Taip pat turite pasakyti savo gydytojui, jei Jūs kada nors buvote gydytas Refludan, hirudinu ar hirudino analogais.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei kartu su medikamentu vartojama vaistinių preparatų, kurie skaido krešulius, arba kumarino grupės tablečių, apsaugančių nuo krešulių atsiradimo, gali didėti kraujavimo rizika.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Refludan negalima skirti nėščioms moterims ar žindyvėms.

3. KAIP VARTOTI REFLUDAN?

Dozavimą ir gydymo trukmę Refludan nustatys ir kontroliuos gydytojas pagal Jūsų klinikinę būklę, svorį ir tam tikrus laboratorinius duomenis.

Jei manote, kad Refludan veikia per stipriai ar per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tinkamame tirpiklyje ištirpintas Refludan vartojamas į veną: iš pradžių jo suleis, po to infuzuos.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Refludan, kaip ir visi vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jie pasireiškia ne visiems.

Labai dažnai (bent 1 pacientui iš 10)

- Kraujavimas.

Pastebėta toliau išvardytų kraujavimo atvejų:

anemija arba hemoglobino kiekio sumažėjimas be aiškos kraujavimo priežasties, hematoma, kraujavimas iš punkcijos vietų, kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime, kraujavimas skrandžio, žarnų, makšties, išangės, plaučių, kraujavimas į krūtinplėvės ir širdiplėvės ertmę po chirurginės operacijos, kraujavimas į smegenis.

Stiprus kraujavimas, ypač kraujavimas kaukolės viduje, gali pasibaigti mirtimi. Intensyvaus pacientų, sergančių II tipo HIT, stebėjimo duomenimis, po to, kai vaistas pateko į rinką, mirtimi pasibaigęs kraujavimas nustatytas 1 % pacientų, kraujavimas kaukolės viduje – 0,2 % pacientų. Dėl stipraus kraujavimo gali sumažėti cirkuliuojančio kraujo tūris, kraujospūdis, ištikti šokas bei atsirasti šių sutrikimų sukeltų klinikinių pasekmių.

Retai (mažiau negu 1 pacientui iš 1000)

- Alerginės odos reakcijos (įskaitant išbėrimą), niežėjimas, karščio pylimas, karščiavimas, šalčio krėtimas.

- Anafilaksinės/anafilaktoidinės reakcijos, įskaitant dilgėlinę, kvėpavimo pasunkėjimą (pvz.: dėl spazmų), kosulį, švilpesį kvėpuojant, vandens susikaupimą kūno viduje ir vidinėje kraujagyslių sienelėje (įskaitant veido, liežuvio, gerklės edemą). Jei atvejis sunkus, gali ištikti šokas ar net mirtis.
- Reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant skausmą.

Jei kuris nors šalutinis poveikis tampa rimtu arba atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI REFLUDAN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, preparato vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Buteliuką laikyti išorinėje pakuotėje.

Nevartokite Refludan, jei paruoštas tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių.

Paruoštas Refludan tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.

Tinkamai sunaikinkite nesuvartotą tirpalą.

6. KITA INFORMACIJA

Kas sudaro Refludan

Veiklioji medžiaga yra lepirudinas, rekombinantinis DNR produktas, gaunamas iš mielių ląstelių.

Kitos pagalbinės medžiagos yra manitolas (E421) ir natrio hidroksidas PH korekcijai.

Kokia yra Refludan forma ir pakuotės turinys

Refludan yra balti milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui gaminti, tiekiami buteliukuose su 20 mg lepirudino. Refludant galima įsigyti pakuotėse po 1 ir 10 buteliukų. Ne visų dydžių pakuotės gali būti pardavinėjamos.

Registracijos leidimo turėtojas

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė.

Gamintojas

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

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}.

Dėl išsamios informacijos apie šį vaistinį preparatą žr. Europos vaistų tarnybos (EMA) tinklalapį <http://www.emea.europa.eu>.

<-----
Žemiau pateikiama informacija skirta tik medicinos arba sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcijos

Bendros rekomendacijos

- Tirpinimas ir tolesnis skiedimas turi būti atliekamas steriliomis sąlygomis.
- Tirpinimui turi būti naudojamas injekcinis vanduo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalas.
- Tolesniam skiedimui tinkamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalas.
- Greitam, visiškam ištirpinimui išvirkškite 0,4 ml skiediklio į vakuminį buteliuką ir švelniai suplakite. Po ištirpinimo praėjus mažiau nei 3 minutėms, paprastai gaunamas skaidrus, bespalvis tirpalas.
- Negalima naudoti tirpalų, kuriuose yra drumzlių arba neištirpusių dalelių.
- Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
- Prieš vartojimą preparatą reikia sušildyti iki kambario temperatūros.
- Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai sunaikintas.
- Švirkšti galima tik polipropileno švirkštais.

5 mg/ml koncentracijos Refludan tirpalo ruošimas

Iš karto į veną suleidžiamai injekcijai reikalingas 5 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti viename buteliuke (20 mg lepirudino) esantį preparatą 0,4 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo.
- Galutinė 5 mg/ml koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą įsiurbus į sterilų vienkartinio naudojimo švirkštą (ne mažesnės kaip 5 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 4 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Paruoštas tirpalas dozuojamas priklausomai nuo kūno svorio (žiūrėkite skyrių 4.2).

2 mg/ml koncentracijos Refludan tirpalo ruošimas

Nuolatinei intraveninei infuzijai reikalingas 2 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti dviejuose buteliukuose (kiekviename yra 20 mg lepirudino) esantį preparatą 0,4 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo.
- 2 mg/ml galutinė koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą iš abiejų buteliukų įsiurbus į vieną sterilų vienkartinį infuzijų siurblio švirkštą (50 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 20 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Infuzijų siurblio infuzijos greitis yra nustatomas atsižvelgiant į kūno svorį.
- Pradėjus vaistą švirkšti, infuzijos siurblio švirkštą būdina keisti ne rečiau kaip kas 12 valandų.

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI
Refludant 50 mg milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui
Lepirudinas

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų kokių nors klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Preparatas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai tokie patys kaip Jūsų.
- Jei kurie nors šalutiniai poveikiai tampa rimti arba pastebite šiame informaciniame lapelyje nenurodytų šalutinių poveikių, pasakykite apie juos savo gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Refludan ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Refludan
3. Kaip vartoti Refludan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Refludan
6. Kita informacija

1. KAS YRA REFLUDAN IR NUO KO JIS VARTOJAMAS?

Refludan yra vaistinis preparatas nuo trombozų.

Vaistai nuo trombozų apsaugo nuo kraujo krešulių (trombozų) susidarymo.

Refludan yra vartojamas kraujo krešėjimui mažinti suaugusiems pacientams, kuriems yra heparino sukelta II tipo trombocitopenija (HIT) ir tromboembolinė liga, jei reikia gydyti injekciniais vaistais nuo trombozų. II tipo HIT yra liga, kuri gali atsirasti pacientams, vartojantiems vaistus, kurių sudėtyje yra heparino. Tai yra tam tikros rūšies alergija heparinui. Todėl gali žymiai sumažėti kraujo trombocitų skaičius ir/arba atsirasti krešulių kraujagyslėse (trombozė).

Dėl šios priežasties organuose papildomai gali susikaupti krešulių.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT REFLUDAN?

Refludan vartoti draudžiama:

- jeigu esate alergiškas (padidėjęs jautrumas) lepirudinui, hirudinams arba bet kuriai pagalbinei Refludan medžiagai;
- jeigu pacientė nėščia arba žindyvė.

Specialių atsargumo priemonių reikia vartojant Refludan

Jei yra polinkis kraujuoti, Jūsų gydytojas palygins Refludan vartojimo riziką su privalumais. Todėl pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra ar buvo:

- neseniai atlikta didelių kraujagyslių punkcija;
- kraujagyslių arba organų anomalija;
- neseniai buvęs smegenų kraujotakos sutrikimas, insultas arba neseniai atlikta smegenų operacija;
- didelis kraujo spaudimas;
- širdies vidinio sluoksnio uždegimas;
- progresavęs inkstų sutrikimas;
- padidėjęs polinkis kraujuoti;
- neseniai atlikta didelė chirurginė operacija;

- neseniai buvęs kraujavimas (pvz.: kaukolės viduje, iš skrandžio ir žarnų, akies viduje, iš plaučių);
- aiškūs kraujavimo požymiai;
- aktyvi skrandžio opa;
- daugiau negu 65 metai.

Informuokite savo gydytoją, jei yra susilpnėjusi inkstų funkcija arba kepenų cirozė (progresuojanti kepenų liga), nes tokiu atveju gydytojas sumažins dozavimą.

Taip pat turite pasakyti savo gydytojui, jei Jūs kada nors buvote gydytas Refludan, hirudinu ar hirudino analogais.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei kartu su medikamentu vartojama vaistinių preparatų, kurie skaido krešulius, arba kumarino grupės tablečių, apsaugančių nuo krešulių atsiradimo, gali didėti kraujavimo rizika.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Refludan negalima skirti nėščioms moterims ar žindyvėms.

3. KAIP VARTOTI REFLUDAN?

Dozavimą ir gydymo trukmę Refludan nustatys ir kontroliuos gydytojas pagal Jūsų klinikinę būklę, svorį ir tam tikrus laboratorinius duomenis.

Jei manote, kad Refludan veikia per stipriai ar per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tinkamame tirpiklyje ištirpintas Refludan vartojamas į veną: iš pradžių jo suleis, po to infuzuos.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Refludan, kaip ir visi vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jie pasireiškia ne visiems.

Labai dažnai (bent 1 pacientui iš 10)

- Kraujavimas.

Pastebėta toliau išvardytų kraujavimo atvejų:

anemija arba hemoglobino kiekio sumažėjimas be aiškios kraujavimo priežasties, hematoma, kraujavimas iš punkcijos vietų, kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime, kraujavimas skrandžio, žarnų, makšties, išangės, plaučių, kraujavimas į krūtinplėvės ir širdiplėvės ertmę po chirurginės operacijos, kraujavimas į smegenis.

Stiprus kraujavimas, ypač kraujavimas kaukolės viduje, gali pasibaigti mirtimi. Intensyvaus pacientų, sergančių II tipo HIT, stebėjimo duomenimis, po to, kai vaistas pateko į rinką, mirtimi pasibaigęs kraujavimas nustatytas 1 % pacientų, kraujavimas kaukolės viduje – 0,2 % pacientų. Dėl stipraus kraujavimo gali sumažėti cirkuliuojančio kraujo tūris, kraujospūdis, ištikti šokas bei atsirasti šių sutrikimų sukeltų klinikinių pasekmių.

Retai (mažiau negu 1 pacientui iš 1000)

- Alerginės odos reakcijos (įskaitant išbėrimą), niežėjimas, karščio pylimas, karščiavimas, šalčio krėtimas.

- Anafilaksinės/anafilaktoidinės reakcijos, įskaitant dilgėlinę, kvėpavimo pasunkėjimą (pvz.: dėl spazmų), kosulį, švilpesį kvėpuojant, vandens susikaupimą kūno viduje ir vidinėje kraujagyslių sienelėje (įskaitant veido, liežuvio, gerklės edemą). Jei atvejis sunkus, gali ištikti šokas ar net mirtis.
- Reakcijos injekcijos vietoje, įskaitant skausmą.

Jei kuris nors šalutinis poveikis tampa rimtu arba atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI REFLUDAN

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, preparato vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Buteliuką laikyti išorinėje pakuotėje.

Nevartokite Refludan, jei paruoštas tirpalas yra drumstas arba jame yra dalelių.

Paruoštas Refludan tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.

Tinkamai sunaikinkite nesuvartotą tirpalą.

6. KITA INFORMACIJA

Kas sudaro Refludan

Veiklioji medžiaga yra lepirudinas, rekombinantinis DNA produktas, gaunamas iš mielių ląstelių.

Kitos pagalbinės medžiagos yra manitolas (E421) ir natrio hidroksidas PH korekcijai.

Kokia yra Refludan forma ir pakuotės turinys

Refludan yra balti milteliai injekciniam arba infuziniam tirpalui gaminti, tiekiami buteliukuose su 20 mg lepirudino. Refludant galima įsigyti pakuotėse po 1 ir 10 buteliukų. Ne visų dydžių pakuotės gali būti pardavinėjamos.

Registracijos leidimo turėtojas

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Jungtinė Karalystė.

Gamintojas

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

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}.

Dėl išsamios informacijos apie šį vaistinį preparatą žr. Europos vaistų tarnybos (EMA) tinklalapį <http://www.ema.europa.eu>.

<-----
Žemiau pateikiama informacija skirta tik medicinos arba sveikatos priežiūros specialistams.

Bendros rekomendacijos

- Tirpinimas ir tolesnis skiedimas turi būti atliekamas steriliomis sąlygomis.
- Tirpinimui turi būti naudojamas injekcinis vanduo arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalas.
- Tolesniam skiedimui tinkamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalas.
- Greitam, visiškam ištirpinimui išvirkškite 1 ml skiediklio į vakuminį buteliuką ir švelniai suplakite. Po ištirpinimo praėjus mažiau nei 3 minutėms, paprastai gaunamas skaidrus, bespalvis tirpalas.
- Negalima naudoti tirpalų, kuriuose yra drumzlių arba neištirpusių dalelių.
- Paruoštas tirpalas turi būti tuoj pat suvartotas.
- Prieš vartojimą preparatą reikia sušildyti iki kambario temperatūros.
- Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai sunaikintas.
- Švirkšti galima tik polipropileno švirkštais.

5 mg/ml koncentracijos Refludan tirpalo ruošimas

Iš karto į veną suleidžiamai injekcijai reikalingas 5 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti viename buteliuke (50 mg lepirudino) esantį preparatą 1 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.
- Galutinė 5 mg/ml koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą įsiurbus į sterilų vienkartinio naudojimo švirkštą (ne mažesnės kaip 10 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 10 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Paruoštas tirpalas dozuojamas priklausomai nuo kūno svorio (žiūrėkite skyrių 4.2).

2 mg/ml koncentracijos Refludan tirpalo ruošimas

Nuolatinei intraveninei infuzijai reikalingas 2 mg/ml koncentracijos tirpalas.

- Reikia ištirpinti dviejuose buteliukuose (kiekviename yra 50 mg lepirudino) esantį preparatą 1 ml injekcinio vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu.
- 2 mg/ml galutinė koncentracija yra gaunama ištirpintą preparatą iš abiejų buteliukų įsiurbus į vieną sterilų vienkartinį infuzijų siurblio švirkštą (50 ml talpos) ir toliau jį skiedžiant iki bendro 50 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.
- Infuzijų siurblio infuzijos greitis yra nustatomas atsižvelgiant į kūno svorį.
- Pradėjus vaistą švirkšti, infuzijos siurblio švirkštą būdina keisti ne rečiau kaip kas 12 valandų.