

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Refludan 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull fjala fiha 20 mg lepirudin.

(Lepirudin huwa prodott ta' DNA rikombinat li ġej minn ċellolli tal-ħmira)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

Trab lajofilizzat abjad għal kważi abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Antikoagulazzjoni f'pazjenti adulti b'tromboċitopenija indotta mill-eparina (HIT) tat-tip II u mard tromboembolitiku li jehtieg terapija antitrombolitika parenterali.

Id-dijanjozi trid tiġi kkonfermata minn HIPAA (heparin induced platelet activation assay) jew test ekwivalenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'Refludan għandha tinbeda taht il-gwida ta' tabib b'esperjenza fil-mard tal-koagulazzjoni.

Doża tal-bidu

Antikoagulazzjoni f'pazjenti adulti b'HIT tat-tip II u mard tromboembolitiku:

- 0.4 mg / kg piż tal-ġisem ġol-vina bħala doża bolus
- segwit minn 0.15 mg / kg piż tal-ġisem / siegħa bħala infużjoni kontinwa ġol-vina għal 2 – 10 ġurnata jew aktar jekk klinikament meħtieġ.

Normalment, id-dożaġġ jiddependi fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Dan huwa validu sa piż tal-ġisem ta' 110 kg. F'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar minn 110 kg id-dożaġġ m'għandux jiġi miżjud aktar mid-doża ta' 110 kg piż tal-ġisem (ara wkoll tabelli 2 u 3, isfel).

Sorveljanza u modifikazzjoni tal-kors ta' dożaġġ ta' Refludan

Rakkomandazzjonijiet standard

Sorveljanza:

- Generalment, id-dożaġġ (rata ta' infużjoni) għandu tiġi aġġustat għall-ħin ta' thromboplastin parzjali attiv, aPTT.
- L-ewwel determinazzjoni ta' aPTT għandha ssir 4 siegħat wara l-bidu ta' terapija b'Refludan.
- L'aPTT għandu jiġi sorveljat ta' l-inqas darba kuljum. Determinazzjonijiet aktar ta' spiss jistgħu jkunu neċessarji, per eżempju, f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew b'riskju akbar ta' fsada.

- Firxa mmirata (tieqa terapewtika) għal aPTT:
 - Bl-użu ta' "Actin FS" jew "Neothromtin" f'koagulometri awtomati il-firxa mmirata għal aPTT hija titwil ta' 1.5 drabi sa 3 darbiet aktar mill-valur normali ta' kontroll.
 - B'reagents ohra, il-limitu ta' fuq tat-tieqa terapewtika ta' aPTT għandha titnaqqas għal titwil ta' 2.5 drabi aktar mill-valur normali ta' kontroll.
 - Sabiex jinkizbu limiti speċifiċi u eżatti ta' aPTT, l-apparat tal-laboratorju / reagent tat-test użati jistgħu jiġu kkalibrati billi tintuża plazma uman standardizzata miżjuda ma' 0.15 µg/ml lepirudin (limitu baxx) u 1.5 µg/ml lepirudin (limitu għoli).

Modifikazzjoni tad-doża:

- Kull valur ta' aPTT li jkun barra mill-firxa mmirata għandu jiġi kkonfermat minnufih qabel ma jsiru konklużjonijiet dwar modifikazzjonijiet tad-doża, sakemm ma hemmx hteġa klinika biex tirreagixxi minnufih.
- Jekk il-valur ikkonfermat ta' aPTT huwa għola mill-firxa mmirata, l-infużjoni għandha titwaqqaf għal saghtejn. Meta terġa' tinbeda, il-veloċità ta' l-infużjoni għandha titnaqqas b'50 % (m'għandu jingħata l'ebda bolus addizzjonali ġol-vina). L'aPTT għandu jerġa' jiġi ddeterminat 4 sigħat wara.
- Jekk il-valur ikkonfermat ta' aPTT huwa anqas mill-firxa mmirata, il-veloċità ta' l-infużjoni għandha tizzied b'20 %. L-aPTT għandu jerġa' jiġi ddeterminat 4 sigħat wara.
- Generalment, rata ta' infużjoni ta' 0.21 mg/kg/sieġha m'għandiex tinqabeż mingħajr ma jsir kontroll għall-abnormalitajiet fil-koagulazzjoni li jistgħu jkunu qed jipprevjenu rispons xieraq ta' aPTT.

Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti ppjanati li jibdlu l-kura tagħhom għal antikoagulanti mill-halq

Jekk pazjenti huwa ppjanat li jirċievi derivattivi ta' coumarin (antagonisti ta' vitamina K) għall-antikoagulazzjoni mill-halq wara terapija b'Refludan, li ġej għandu japplika: Derivati ta' coumarin għandhom jinbdew biss meta l-għadd ta' plejtlets qed jinnormalizzaw. Id-doża ta' manteniment maħsuba għandha tinbeda mingħajr doża għola tal-bidu. Sabiex jiġu evitati effetti protrombotiċi meta jinbeda coumarin, l-antikoagulazzjoni parenterali għandha titkompla għal 4 sa 5 ijiem (ara l-fuljett ta' tagħrif ta' l-antikoagulant mill-halq għal aktar informazzjoni). L-agent parenterali jista' jitwaqqaf meta l-International Normalised Ratio (INR) jistabilizza fil-firxa mmirata mixtieqa.

Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Minhabba li lepirudin jintrema u jiġi metabolizzat kważi esklussivament mill-kliewi (ara wkoll sezzjoni 5.2), il-funzjoni tal-kliewi tal-pazjent għandha tiġi kkunsidrata qabel l-amministrazzjoni. F'kaz ta' indeboliment tal-kliewi, doża eċċessiva relattiva tista' ssehh anki taht kors ta' dożaġġ standard. Għalhekk, id-doża bolus u r-rata ta' infużjoni iridu jitnaqqsu f'kaz ta' insuffiċjenza tal-kliewi magħrufa jew issuspettata (tnehhija ta' kreatinina taht 60 ml/min jew valur ta' kreatinina aktar minn 15 mg/l [133 µmol/l]).

Fi studji kliniċi, Refludan ma ngħatax terapewtikament lill-pazjenti b'HIT tat-tip II li kellhom indeboliment tal-kliewi sinifikanti. Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ li ġejjin huma bbażati fuq studji ta' doża waħda f'numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Għalhekk, dawn ir-rakkomandazzjonijiet huma biss tentattiv.

Meta disponibbli, aġġustamenti fid-doża għandhom jiġu bbażati fuq il-valuri ta' tnehhija ta' kreatinina hekk kif miksuba minn methodu affidabbli (kampjun ta' l-urina fuq 24 h). Fil-każijiet l-oħra kollha l-aġġustament tad-doża huwa bbażat fuq il-valur ta' kreatinina.

F'kull kaz, id-doża bolus għandha tiġi mnaqqsa għal 0.2 mg / kg piz tal-ġisem.

Ir-rata ta' infużjoni għandha tiġi mnaqqsa skond tabella 1. Sorveljanza addizzjonali ta' aPTT hija obligatorja.

Tabella 1: Tnaqqis tar-rata ta' infużjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Tnehhija ta' keatinina [ml/min]	Valur ta' kreatinina [mg/l (μmol/l)]	Rata ta' infużjoni aġġustata [% tad-doża originali]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
taht 15*	l fuq minn 60 (530)*	Evita jew WAQQAQ l-infużjoni !*

* F'pazjenti b'emodjalisi jew f'każ ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi (tnehhija ta' kreatinina taht 15 ml/min jew valur ta' kreatinina l'fuq minn 60 mg/l [530 μmol/l]), infużjoni ta' Refludan għandha tiġi evitata jew titwaqqaf. Aktar doži bolus ġol-vina ta' 0.1 mg / kg ta' piz tal-ġisem jistgħu jiġu kkunsidrati ġurnata iva u oħra le biss jekk il-valuri ta' aPTT waqgħu taht il-limitu terapewtiku ta' taht.

Metodu ta' amministrazzjoni

Irrikostitwixxi il-lijofilizzat kif deskritt f'sezzjoni 6.6.

Bolus tal-bidu ġol-vina:

Għall-injezzjoni bolus ġol-vina, soluzzjoni b'koncentrazzjoni ta' 5 mg/ml hija mehtieġa.

L-injezzjoni ġol-vina għandha tingħata bil-mod.

Tabella 2: Eżempji ta' volum standard ta' injezzjoni skond il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem [kg]	Volum ta' l-injezzjoni [ml]	
	Dożaġġ 0.4 mg / kg piż tal-ġisem	Dożaġġ 0.2 mg / kg piż tal-ġisem
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

Infużjoni ġol-vina:

Għall-infużjoni kontinwa ġol-vina, soluzzjoni b'koncentrazzjoni ta' 2 mg/ml hija mehtieġa.

Il-veloċità tal-perfusor awtomat [ml kull siegħa] għandha tiġi ssettjata skond il-piż tal-ġisem.

Tabella 3: Eżempji ta' veloċità ta' infużjoni standard skond il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem [kg]	Veloċità ta' infużjoni [ml/h]	
	Dożaġġ 0.15 mg / kg piż tal-ġisem / h	Dożaġġ 0.1 mg / kg piż tal-ġisem / 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 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva magħrufa għal lepirudin, hirudins jew xi wiehed mis-sustanzi l-oħra
- Tqala u treddigh (ara sezzjoni 4.6)

Generalment mhux rakkomandat li jinghata Refludan meta jkun hemm fsada attiva jew tendenza ta' fsada. It-tabib għandu jqis b'attenzjoni ir-riskju ta' għotja ta' Refludan mal-benefiċċji mistennija, bi hsieb għall-mizuri possibbli biex tiġi kkontrollata fsada.

Dan jinkludi b'mod speċjali s-sitwazzjonijiet b'riskju miżjud ta' fsada li ġejjin:

- Titqib riċenti tal-kanali l-kbar tad-demem jew bijopsija ta' organu
- Anomaliya tal-kanali l-kbar tad-demem jew organi
- Aċċident ċerebrovaskulari reċenti, puplesija, jew kirurgija intraċerebrali
- Pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata
- Endokardite kkawżata minn batterja
- Indeboliment avanzat tal-kliewi
- Dijatezi emorragika
- Kirurgija magġuri reċenti
- Fsada reċenti (e.ż. intrakranjali, gastro-intestinali, intraokulari, pulmonari)
- Sinjali viżibbli ta' fsada
- Ulċera peptika attiva reċenti
- Età > 65 sena.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

- Anafilassi: Refludan jista' jikkawża reazzjonijiet allergici inkliż anafilassi u xokk (ara sezzjoni 4.8). Reazzjonijiet anafilattiċi fatali ġew irrappurtati f'pazjenti li reġghu kienu esposti għal Refludan fit-tieni kors ta' kura jew kors ta' kura sussegwenti. Għalhekk, forom alternattivi ta' kura iridu jiġu kkunsidrati qabel id-deċiżjoni li pazjent jiġi espost mill-ġdid għal Refludan. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet huma medjati mis-sistema immunitarja, pazjenti li kienu esposti reċentament għal hirudin jew analogi ta' hirudin jistgħu jkunu f'riskju akbar. Bidu ta' kura b'Refludan għandu jinbeda biss f'post fejn assistenza medika hija faċilment miksuba u fejn hemm aċċess għall-kura ta' reazzjonijiet anafilattiċi.
- Il-pazjenti għandhom jiġu nfurmati li rċewew Refludan.
- F'każ ta' indeboliment tal-kliewi, doża eċċessiva relattiva tista' ssehh anke f'kors ta' dożaġġ standard. Għalhekk, it-tabib li qed jikkura għandu jiżen b'attenzjoni ir-riskji ta' għotja kontra il-benefiċċji mistennija. Jista' jkun neċessarju li pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jiġu esklużi mill-kura b'kors ta' lepirudin. Ir-rata ta' infużjoni għandha tiġi mnaqqsa f'każ ta' insuffiċjenza tal-kliewi magħrufa jew issuspettata (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).
- Ma hemm l-ebda esperjenza b'lepirudin f'pazjenti b'indeboliment sinifikanti tal-fwied. Ċirrozi tal-fwied tista' (affettwa wkoll it-tnehhija mill-kliewi ta' lepirudin. Korrimment serju tal-fwied (e.ż. ċirrozi tal-fwied) jista' jsahha l-effett antikoagulanti ta' lepirudin minhabba diffetti ta' koagulazzjoni sekondarji għall-generazzjoni mnaqqsa ta' fatturi ta' koagulazzjoni dipendenti mill-vitamina K.
- Formazzjoni ta' antikorpi anti-hirudin ġew osservati f'madwar 40 % tal-pazjenti b'HIT tat-tip II u ġew irrappurtati speċjalment meta l-perjodu ta' kura qabeż hamest ijiem. Dan jista' jwassal għall-effetti antikoagulanti msahha ta' lepirudin, possibbilment minhabba dewmien fl-eliminazzjoni mill-kliewi ta' kumpleksi attivi ta' lepirudin-antihirudin. Għalhekk, sorveljanza stretta ta' aPTT hija neċessarja anke waqt terapija mtawwla. Ma nstabt l-ebda evidenza tan-newtralizzazzjoni ta' lepirudin jew ta' reazzjoni allergika assoċjata ma' riżultati posittivi ta' test ta' l-antikorpi.
- Esperjenza ta' terapija kombinata ma' agenti trombolitiċi f'pazjenti b'HIT tat-tip II hija limitata ħafna. Minhabba li r-riskju ta' fsada serja hija konsiderevoli f'din is-sitwazzjoni, id-dożaġġ ta' Refludan għandu jiġi mnaqqas b'mod sostanzjali. Il-kors ta' dożaġġ ottimu f'dawn iċ-ċirkostanzi mhux magħruf.
- Użu pedjatriku: Is-sigurtà u l-effettività f'pazjenti pedjatriċi għandhom ma ġewx stabbiliti.
- Anzjani: Pazjenti b'età avanzata għandhom riskju akbar ta' kumplikazzjonijiet ta' fsada b'antikoagulazzjoni. F'dak li għandu x'jaqsam mad-dożaġġ ta' lepirudin, il-potenzjal ta'

indeboliment tal-kliewi f'pazjenti anzjani trid tinghata konsiderazzjoni Ma hemm l-ebda aġġustament speċifiku tad-dożaġġ f'pazjenti anzjani. Aġġustamenti fid-dożaġġ huma bbażati fuq il-funzjoni tal-kliewi, piż u aPTT (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott.

Kura flimkien ma' trombolitiċi (e.ż. rt-PA jew streptokinase) jistghu

- jżidu r-riskju ta' kumplikazzjonijiet ta' fsada
- jsahhu sew l-effett ta' Refludan fuq it-titwil ta' aPTT.

Kura flimkien ma' derivati ta' coumarin (antagonisti tal-vitamina K) u mediċini li jaffettwaw il-funzjoni tal-plejtlets jistghu wkoll jżidu ir-riskju ta' fsada.

L-użu flimkien ma'

- aġenti antiplejtlet minbarra acetylsalicylic acid, bħal ticlopidine jew clopidogrel
- antagonisti tar-riċetturi GpIIb/IIIa bħal eptifibatide, tirofiban, jew abciximab,
- inibituri ta' thrombin ohra bħall-eparins ta' piż molekolari baxx

Ma ġiex studjat.

4.6 Tqala u Treddigh

Is-sigurtà ta' Refludan għall-użu fit-tqala u treddigh fil-bniedem ma ġietx stabbilita.

Fi prova standard ta' tossiċità fuq l-embriju/fetu, kien osservat tnaqqis fis-sopravvivenza tal-ferh u tal-omm.

Bhalissa ma hemmx tagħrif disponibbli fuq l-użu ta' Refludan waqt it-treddigh.

Għalhekk, Refludan m'għandux jinghata lill-nisa tqal jew ommijiet li qed iredgħu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u ttraddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-maġġoranza ta' effetti mhux mixtieqa li esperjenzaw il-pazjenti kkurati b'Refludan kienu ġeneralment relatati ma' fsada ($> 1/10$). Episodji ta' fsada li jistghu jikkawżaw il-mewt (inkluż fsada intrakranjali) kienu irrappurtati b'mod mhux komuni ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) f'pazjenti bis-sindromu koronarju akut li kienu inkużi fl-istudji kliniċi. F'sorveljanza intensifikata ta' wara t-tqegħid fis-suq f'HIT tat-tip II, fsada fatali ġiet irrappurtata f'1% u fsada intrakranjali f'0.2 % tal-pazjenti.

Effetti avversi rrappurtati fuq Refludan huma mnizzla fit-tabella hawn taht:

Komuni Hafna (>1/10); Komuni (>1/100, <1/10); Mhux Komuni (>1/1,000 <1/100); Rari (>1/10,000 <1/1,000); Rari Hafna (<1/10,000)		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Rari
Mard tas-Sistema Immuni		Reazzjonijiet anafilattiċi/ojdi
Mard Vaskulari	Anemija jew tnaqqis qawwi fil-valur ta' emoglobina mingħajr sors ovvju ta' fsada Ematoma Fsada minn postijiet ta' titqib Epistassi Ematuria Fsada gastro-intestinali Fsada mill-vaġina Fsada mir-rektum Emorraġġja pulmonari Emothorax wara kirurġġja Emopericardium Fsada intrakranjali	Fwawar Xokk inkluz xokk fatali
Mard respiratorju, toraċiku u medjastinali		Soghla Stridor Qtugħ ta' Nifs
Mard tal-Ġilda u tat-Tessuti ta' Taht il-Ġilda		Reazzjonijiet Allergiċi tal-Ġilda (inkluz raxx) Hakk Urtikarja Angjo-edema (inkluz: edema fil-wiċċ, edema fl-ilsien, edema fil-laringi)
Mard Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata		Deni Tertir Reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni inkluz uġiġh.

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva ir-riskju ta' fsada jista' jiżdied.

Bħalissa, mhux disponibbli antidotu speċifiku kontra lepirudin. Jekk fsada li tista' tikkawża l-mewt iseħħ u hemm suspett ta' livelli eċċessivi ta' lepirudin fil-plażma, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għanhom jiġu segwiti:

- WAQQAQ minnufih l-amministrazzjoni ta' Refludan
- Iddetermina l-aPTT u parametri oħra ta' koagulazzjoni kif xieraq
- Iddetermina l-emoglobina u pprepara għall-trasfużjoni tad-demm
- Segwi il-linji gwida kurrenti għall-kura ta' xokk.

Barra minn hekk, rapporti ta' każi individwali u tagħrif *in-vitro* jissuġġerixxu li emofiltrazzjoni jew emodijalizi (bl-użu ta' membrani tad-dijalizi high flux b'cut-off point ta' 50,000 Dalton) jistgħu jkunu ta' għajjnuna f'din is-sitwazzjoni.

Riżultati minn studji fil-hnieżer urew li applikazzjoni tal-Fattur von Willebrand (vWF, 66 I.U./kg piż tal-ġisem) naqqas hafna il-hin ta' fsada.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Aġent antitrombotiku – inibitur dirett ta' thrombin, Kodiċi ATC: B01AE02

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) huwa hirudin rikombinat derivat minn ċellolli tal-ħmira. Il-polypeptide huwa kompost minn 65 aċidi amminiċi u għandu piż molekolari ta' 6979.5 Dalton. Hirudin naturali huwa prodott f'ammonti żgħar ħafna bħala familja ta' iso-polipetids omologa ħafna minn sangisuga *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin huwa inibitur dirett speċifiku ħafna ta' thrombin. L-attività tiegħu hija mkejġla minn assay kromogeniku. Unita waħda anti-thrombin (ATU) hija l-ammont ta' hirudin li tinnewtralizza unita waħda ta' preparazzjoni 89/588 ta' WHO ta' thrombin. L-attività speċifika ta' lepirudin hija ta' madwar 16,000 ATU/mg.

Il-mod kif jaħdem huwa indipendenti minn antithrombin III. Platelet factor 4 ma jinibix lepirudin. Molekola waħda ta' hirudin teħel ma' molekola waħda ta' thrombin u b'hekk iwaqqaf l-attività trombogenika ta' thrombin.

Bħala riżultat, kull assay ta' koagulazzjoni li tiddependi fuq thrombin huma affettwati, e.ż. l-valuri ta' aPTT jizdiedu b'mod dipendenti mid-doża.

L-informazzjoni klinika fuq HIT tat-tip II f'dan l-SPC huwa bbażat fuq it-tagħrif ta' żewġ provi prospettivi li għandhom total ta' 198 pazjent b'HIT tat-tip II kkurati b'Refludan. Fl-indikazzjoni ta' HIT tat-tip II b'mard tromboembolitiku (125 pazjent) il-mortalità globali waqt il-perjodu ta' studju kienet ta' madwar 9 % waqt li amputazzjonijiet u kumplikazzjonijiet tromboembolitiċi godda kienu rreġistrati f'6 % u 10 %, rispettivament.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' lepirudin wara amministrazzjoni ġol-vina huma deskritti sew minn mudell b'żewġ kumpartimenti. Distribuzzjoni hija essenzjalment ristretta għall-fluwidi extra-ċellulari u hija kkaratterizzata minn half-life inizjali ta' madwar 10 minuti. Eliminazzjoni ssegwi proċess ta' l-ewwel ordni u hija kkaratterizzata minn half-life terminali ta' madwar 1.3 sigħat f'volontiera żagħżugħa b'saħħithom.

Kemm it-tnehhija kif ukoll l-metaboliżmu jseħħu fil-kilwa u madwar 45 % tad-doża amministrata tista' tinstab fl-awrina. Madwar 35 % tad-doża tintrema bħala prodott mhux mibdul.

It-tnehhija sistemika ta' lepirudin tonqos f'proporzjon mar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari eżistenti. F'pazjenti nisa, it-tnehhija sistemika hija madwar 25 % inqas meta mqabbla ma' pazjenti riġel.

F'pazjenti anzjani it-tnehhija sistemika ta' lepirudin hija madwar 25 % inqas meta mqabbla ma' dik f'pazjenti iżgħar. L-età waħedha tikkawża tnaqqis ta' 7 % fit-tnehhija minn età ta' 30 sa 70 sena. Il-maġġoranza tad-differenza fit-tnehhija bejn pazjenti żagħżugħa u anzjani hija minhabba id-differenzi fil-funzjoni tal-kliwi. F'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi terminali kienu osservati half-lives ta' eliminazzjoni mtawwla ta' madwar jumejn.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Tossiċità ġenerali

Studji tat-tossiċità ta' doża waħda u ta' doża ripetuta fi ġrieden, firien u xadini wrew reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu mistennija minn impatt farmakodinamiku esagerat ta' lepirudin. Fix-xadini kien hemm emorragiji fir-retina. Barra minn hekk, fil-firien ġie osservat sinushistocitozi ħafifa għal moderata fil-glandoli limfatiċi u tnaqqis fid-depositi ta' haemosiderin fil-milsa. Antikorpi kontra

hirudin li dehru f'hafla mix-xadini kkurati wassal għal titwil tal-half-life terminali u zieda fl-espożizzjoni sistemika għal lepirudin.

Mutaġġenità

Lepirudin ma kienx mutaġġeniku jew klastoġeniku f'analizi standard għal dawn l-effetti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

- Mannitol
- Sodium hydroxide għall-aġġustament sa pH 7

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara rikostituzzjoni: uża immedjatement.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tiffiżax.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' injezzjoni:

Kunjett tal-ħġieġ bla kulur (ħġieġ tat-tip I) issiġillat b'tapp ta' l-infużjoni tal-lasktu bromobutyl, għatu flip-off tal-plastik u għatu ta' l-aluminju.

Preżentazzjonijiet:

- Pakkett b'kunnett wieħed
- Pakkett b'10 kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

- Rikostituzzjoni u aktar dilwazzjoni iridu jsiru taħt kondizzjonijiet sterili.
- Għar-rikostituzzjoni għandhom jintużaw ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Għal aktar dilwazzjoni, soluzzjonijiet ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 % huma tajbin.
- Għar-rikostituzzjoni ta' malajr u kompluta, injetta 0.4 ml tad-dilwent ġol-kunjett mingħajr arja u ħawwad bil-mod. Wara r-rikostituzzjoni, soluzzjoni ċara u bla kulur ġeneralment tinkiseb f'inqas minn 3 minuti.
- Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew fihom xi frak.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatement.
- Il-preparazzjoni għandha tissaħħan sat-temperatura tal-kamra qabel l-amministrazzjoni.

- Kull soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema kif xieraq.
- Għall-injezzjoni, jistghu jintużaw biss siringi ta' polypropylene.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċentrazzjoni ta' 5 mg/ml

Għall-injezzjoni bolus ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċentrazzjoni ta' 5 mg/ml:

- Irrikostitwixxi kunjett wiehed (20 mg ta' lepirudin) b'0.4 ml ta' imla għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/ml hija miksuba billi jiġi trasferit go siringa sterili, li tintuża darba (b'kapaċità mill-inqas ta' 5 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 4 ml bl-użu ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Is-soluzzjoni finali trid tiġi amministrata b'mod dipendenti mill-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2).

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċentrazzjoni ta' 2 mg/ml

Għall-infużjoni kontinwa ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċentrazzjoni ta' 2 mg/ml:

- Irrikostitwixxi żewġ kunjetti (kull wiehed fih 20 mg ta' lepirudin) b'0.4 ml kull wiehed billi tuża ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċentrazzjoni finali ta' 2 mg/ml tinkiseb billi jiġu trasferiti iż-żewġ soluzzjonijiet go siringa perfusor sterili waħda, li tintuża darba biss (kapaċità ta' 50 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 20 ml permezz ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Il-veloċità ta' l-infużjoni tal-perfusor awtomat għandha tiġi ssettjata b'mod dipendenti mil-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2).
- Is-siringa perfusor għandha tinbidel mill-inqas kull 12-il siegħa wara l-bidu ta' l-infużjoni.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit

8. NUMRUI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/035/003	REFLUDAN - 20 mg – Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni – kunjett wiehed
EU/1/97/035/004	REFLUDAN - 20 mg - Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni – 10 kunjetti

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 13-03-1997

Data ta' l-aħħar tiġdid: 05-03-2007

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Refludan 50 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull fjala fiha 50 mg lepirudin.

(Lepirudin huwa prodott ta' DNA rikombinat li ġej minn ċellolli tal-ħmira)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

Trab lajofilizzat abjad għal kważi abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Antikoagulazzjoni f'pazjenti adulti b'tromboċitopenija indotta mill-eparina (HIT) tat-tip II u mard tromboembolitiku li jehtieg terapija antitrombolitika parenterali.

Id-dijanjozi trid tiġi kkonfermata minn HIPAA (heparin induced platelet activation assay) jew test ekwivalenti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'Refludan għandha tinbeda taht il-gwida ta' tabib b'esperjenza fil-mard tal-koagulazzjoni.

Doża tal-bidu

Antikoagulazzjoni f'pazjenti adulti b'HIT tat-tip II u mard tromboembolitiku:

- 0.4 mg / kg piż tal-ġisem ġol-vina bħala doża bolus
- segwit minn 0.15 mg / kg piż tal-ġisem / siegħa bħala infużjoni kontinwa ġol-vina għal 2 – 10 ġurnata jew aktar jekk klinikament meħtieġ.

Normalment, id-dożaġġ jiddependi fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Dan huwa validu sa piż tal-ġisem ta' 110 kg. F'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar minn 110 kg id-dożaġġ m'għandux jiġi miżjud aktar mid-doża ta' 110 kg piż tal-ġisem (ara wkoll tabelli 2 u 3, isfel).

Sorveljanza u modifikazzjoni tal-kors ta' dożaġġ ta' Refludan

Rakkomandazzjonijiet standard

Sorveljanza:

- Generalment, id-dożaġġ (rata ta' infużjoni) għandu tiġi aġġustat għall-ħin ta' thromboplastin parzjali attiv, aPTT.
- L-ewwel determinazzjoni ta' aPTT għandha ssir 4 siegħat wara l-bidu ta' terapija b'Refludan.
- L'aPTT għandu jiġi sorveljat ta' l-inqas darba kuljum. Determinazzjonijiet aktar ta' spiss jistgħu jkunu neċessarji, per eżempju, f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew b'riskju akbar ta' fsada.

- Firxa mmirata (tieqa terapewtika) għal aPTT:
 - Bl-użu ta' "Actin FS" jew "Neothromtin" f'koagulometri awtomati il-firxa mmirata għal aPTT hija titwil ta' 1.5 drabi sa 3 darbiet aktar mill-valur normali ta' kontroll.
 - B'reagents ohra, il-limitu ta' fuq tat-tieqa terapewtika ta' aPTT għandha titnaqqas għal titwil ta' 2.5 drabi aktar mill-valur normali ta' kontroll.
 - Sabiex jinkizbu limiti speċifiċi u eżatti ta' aPTT, l-apparat tal-laboratorju / reagent tat-test użati jistgħu jiġu kkalibrati billi tintuża plazma uman standardizzata miżjuda ma' 0.15 µg/ml lepirudin (limitu baxx) u 1.5 µg/ml lepirudin (limitu għoli).

Modifikazzjoni tad-doża:

- Kull valur ta' aPTT li jkun barra mill-firxa mmirata għandu jiġi kkonfermat minnufih qabel ma jsiru konkluzjonijiet dwar modifikazzjonijiet tad-doża, sakemm ma hemmx hteġa klinika biex tirreagixxi minnufih.
- Jekk il-valur ikkonfermat ta' aPTT huwa għola mill-firxa mmirata, l-infuzjoni għandha titwaqqaf għal saghtejn. Meta terġa' tinbeda, il-veloċità ta' l-infuzjoni għandha titnaqqas b'50 % (m'għandu jinghata l'ebda bolus addizzjonali ġol-vina). L'aPTT għandu jerga' jiġi ddeterminat 4 sigħat wara.
- Jekk il-valur ikkonfermat ta' aPTT huwa anqas mill-firxa mmirata, il-veloċità ta' l-infuzjoni għandha tizzied b'20 %. L-aPTT għandu jerga' jiġi ddeterminat 4 sigħat wara.
- Generalment, rata ta' infuzjoni ta' 0.21 mg/kg/sieġha m'għandiex tinqabeż mingħajr ma jsir kontroll għall-abnormalitajiet fil-koagulazzjoni li jistgħu jkunu qed jipprevjenu rispons xieraq ta' aPTT.

Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti ppjanati li jibdlu l-kura tagħhom għal antikoagulanti mill-halq

Jekk pazjenti huwa ppjanat li jirċievi derivattivi ta' coumarin (antagonisti ta' vitamina K) għall-antikoagulazzjoni mill-halq wara terapija b'Refludan, li ġej għandu japplika: Derivati ta' coumarin għandhom jinbdew biss meta l-għadd ta' plejtlets qed jinnormalizzaw. Id-doża ta' manteniment maħsuba għandha tinbeda mingħajr doża għola tal-bidu. Sabiex jiġu evitati effetti protrombotiċi meta jinbeda coumarin, l-antikoagulazzjoni parenterali għandha titkompla għal 4 sa 5 ijiem (ara l-fuljett ta' tagħrif ta' l-antikoagulant mill-halq għal aktar informazzjoni). L-agent parenterali jista' jitwaqqaf meta l-International Normalised Ratio (INR) jistabilizza fil-firxa mmirata mixtieqa.

Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Minhabba li lepirudin jintrema u jiġi metabolizzat kważi esklussivament mill-kliewi (ara wkoll sezzjoni 5.2), il-funzjoni tal-kliewi tal-pazjent għandha tiġi kkunsidrata qabel l-amministrazzjoni. F'każ ta' indeboliment tal-kliewi, doża eċċessiva relattiva tista' ssehh anki taht kors ta' dożaġġ standard. Għalhekk, id-doża bolus u r-rata ta' infuzjoni iridu jitnaqqsu f'każ ta' insuffiċjenza tal-kliewi magħrufa jew issuspettata (tnehhija ta' kreatinina taht 60 ml/min jew valur ta' kreatinina aktar minn 15 mg/l [133 µmol/l]).

Fi studji kliniċi, Refludan ma ngħatax terapewtikament lill-pazjenti b'HIT tat-tip II li kellhom indeboliment tal-kliewi sinifikanti. Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ li ġejjin huma bbażati fuq studji ta' doża waħda f'numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Għalhekk, dawn ir-rakkomandazzjonijiet huma biss tentattiv.

Meta disponibbli, aġġustamenti fid-doża għandhom jiġu bbażati fuq il-valuri ta' tnehhija ta' kreatinina hekk kif miksuba minn methodu affidabbli (kampjun ta' l-urina fuq 24 h). Fil-każijiet l-oħra kollha l-aġġustament tad-doża huwa bbażat fuq il-valur ta' kreatinina.

F'kull każ, id-doża bolus għandha tiġi mnaqqsa għal 0.2 mg / kg piz tal-ġisem.

Ir-rata ta' infuzjoni għandha tiġi mnaqqsa skond tabella 1. Sorveljanza addizzjonali ta' aPTT hija obligatorja.

Tabella 1: Tnaqqis tar-rata ta' infużjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Tnehhija ta' keatinina [ml/min]	Valur ta' kreatinina [mg/l (μmol/l)]	Rata ta' infużjoni aġġustata [% tad-doża originali]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
taħt 15*	'l fuq minn 60 (530)*	Evita jew WAQQAQ l-infużjoni !*

* F'pazjenti b'emodijalisi jew f'każ ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi (tnehhija ta' kreatinina taħt 15 ml/min jew valur ta' kreatinina l'fuq minn 60 mg/l [530 μmol/l]), infużjoni ta' Refludan għandha tiġi evitata jew titwaqqaf. Aktar doži bolus ġol-vina ta' 0.1 mg / kg ta' piz tal-ġisem jistgħu jiġu kkunsidrati ġurnata iva u oħra le biss jekk il-valuri ta' aPTT waqgħu taħt il-limitu terapewtiku ta' taħt.

Metodu ta' amministrazzjoni

Irrikostitwixxi il-lijofilizzat kif deskritt f'sezzjoni 6.6.

Bolus tal-bidu ġol-vina:

Għall-injezzjoni bolus ġol-vina, soluzzjoni b'konċentrazzjoni ta' 5 mg/ml hija meħtieġa.

L-injezzjoni ġol-vina għandha tingħata bil-mod.

Tabella 2: Eżempji ta' volum standard ta' injezzjoni skond il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem [kg]	Volum ta' l-injezzjoni [ml]	
	Dożaġġ 0.4 mg / kg piż tal-ġisem	Dożaġġ 0.2 mg / kg piż tal-ġisem
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

Infużjoni ġol-vina:

Għall-infużjoni kontinwa ġol-vina, soluzzjoni b'konċentrazzjoni ta' 2 mg/ml hija meħtieġa.

Il-veloċità tal-perfusor awtomat [ml kull siegħa] għandha tiġi ssettjata skond il-piż tal-ġisem.

Tabella 3: Eżempji ta' veloċità ta' infużjoni standard skond il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem [kg]	Veloċità ta' infużjoni [ml/h]	
	Dożaġġ 0.15 mg / kg piż tal-ġisem / h	Dożaġġ 0.1 mg / kg piż tal-ġisem / 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 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva magħrufa għal lepirudin, hirudins jew xi wiehed mis-sustanzi l-oħra
- Tqala u treddigh (ara sezzjoni 4.6)

Generalment mhux rakkomandat li jinghata Refludan meta jkun hemm fsada attiva jew tendenza ta' fsada. It-tabib għandu jqis b'attenzjoni ir-riskju ta' għotja ta' Refludan mal-benefiċċji mistennija, bi hsieb għall-mizuri possibbli biex tiġi kkontrollata fsada.

Dan jinkludi b'mod speċjali s-sitwazzjonijiet b'riskju miżjud ta' fsada li ġejjin:

- Titqib riċenti tal-kanali l-kbar tad-demem jew bijopsija ta' organu
- Anomaliya tal-kanali l-kbar tad-demem jew organi
- Aċċident ċerebrovaskulari reċenti, puplesija, jew kirurgija intraċerebrali
- Pressjoni għolja severa mhux ikkontrollata
- Endokardite kkawżata minn batterja
- Indeboliment avanzat tal-kliewi
- Dijatezi emorragika
- Kirurgija magħguri reċenti
- Fsada reċenti (e.ż. intrakranjali, gastro-intestinali, intraokulari, pulmonari)
- Sinjali viżibbli ta' fsada
- Ulċera peptika attiva reċenti
- Età > 65 sena.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

- Anafilassi: Refludan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi inkliż anafilassi u xokk (ara sezzjoni 4.8). Reazzjonijiet anafilattiċi fatali ġew irrappurtati f'pazjenti li reġghu kienu esposti għal Refludan fit-tieni kors ta' kura jew kors ta' kura sussegwenti. Għalhekk, forom alternattivi ta' kura iridu jiġu kkunsidrati qabel id-deċiżjoni li pazjent jiġi espost mill-ġdid għal Refludan. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet huma medjati mis-sistema immunitarja, pazjenti li kienu esposti reċentament għal hirudin jew analogi ta' hirudin jistgħu jkunu f'riskju akbar. Bidu ta' kura b'Refludan għandu jinbeda biss f'post fejn assistenza medika hija faċilment miksuba u fejn hemm aċċess għall-kura ta' reazzjonijiet anafilattiċi.
- Il-pazjenti għandhom jiġu nfurmati li rċewew Refludan.
- F'każ ta' indeboliment tal-kliewi, doża eċċessiva relattiva tista' ssehh anke f'kors ta' dożaġġ standard. Għalhekk, it-tabib li qed jikkura għandu jiżen b'attenzjoni ir-riskji ta' għotja kontra il-benefiċċji mistennija. Jista' jkun neċessarju li pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jiġu esklużi mill-kura b'kors ta' lepirudin. Ir-rata ta' infużjoni għandha tiġi mnaqqsa f'każ ta' insuffiċjenza tal-kliewi magħrufa jew issuspettata (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).
- Ma hemm l-ebda esperjenza b'lepirudin f'pazjenti b'indeboliment sinifikanti tal-fwied. Ċirrozi tal-fwied tista' (affettwa wkoll it-tnehhija mill-kliewi ta' lepirudin. Korrimment serju tal-fwied (e.ż. ċirrozi tal-fwied) jista' jsahha l-effett antikoagulanti ta' lepirudin minhabba diffetti ta' koagulazzjoni sekondarji għall-ġenerazzjoni mnaqqsa ta' fatturi ta' koagulazzjoni dipendenti mill-vitamina K.
- Formazzjoni ta' antikorpi anti-hirudin ġew osservati f'madwar 40 % tal-pazjenti b'HIT tat-tip II u ġew irrappurtati speċjalment meta l-perjodu ta' kura qabeż hamest ijiem. Dan jista' jwassal għall-effetti antikoagulanti msahha ta' lepirudin, possibbilment minhabba dewmien fl-eliminazzjoni mill-kliewi ta' kumpleksi attivi ta' lepirudin-antihirudin. Għalhekk, sorveljanza stretta ta' aPTT hija neċessarja anke waqt terapija mtawwla. Ma nstabat l-ebda evidenza tan-newtralizzazzjoni ta' lepirudin jew ta' reazzjoni allergika assoċjata ma' riżultati posittivi ta' test ta' l-antikorpi.
- Esperjenza ta' terapija kombinata ma' agenti trombolitiċi f'pazjenti b'HIT tat-tip II hija limitata ħafna. Minhabba li r-riskju ta' fsada serja hija konsiderevoli f'din is-sitwazzjoni, id-dożaġġ ta' Refludan għandu jiġi mnaqqas b'mod sostanzjali. Il-kors ta' dożaġġ ottimu f'dawn iċ-ċirkostanzi mhux magħruf.
- Użu pedjatriku: Is-sigurtà u l-effettività f'pazjenti pedjatriċi għandhom ma' ġewx stabbiliti.
- Anzjani: Pazjenti b'età avanzata għandhom riskju akbar ta' kumplikazzjonijiet ta' fsada b'antikoagulazzjoni. F'dak li għandu x'jaqsam mad-dożaġġ ta' lepirudin, il-potenzjal ta'

indeboliment tal-kliewi f'pazjenti anzjani trid tinghata konsiderazzjoni Ma hemm l-ebda aġġustament speċifiku tad-dożaġġ f'pazjenti anzjani. Aġġustamenti fid-dożaġġ huma bbażati fuq il-funzjoni tal-kliewi, piż u aPTT (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott.

Kura flimkien ma' trombolitiċi (e.ż. rt-PA jew streptokinase) jistghu

- jżidu r-riskju ta' kumplikazzjonijiet ta' fsada
- jsahhu sew l-effett ta' Refludan fuq it-titwil ta' aPTT.

Kura flimkien ma' derivati ta' coumarin (antagonisti tal-vitamina K) u mediċini li jaffettwaw il-funzjoni tal-plejtlets jistghu wkoll jżidu ir-riskju ta' fsada.

L-użu flimkien ma'

- aġenti antiplejtlet minbarra acetylsalicylic acid, bħal ticlopidine jew clopidogrel,
- antagonisti tar-riċetturi GpIIb/IIIa bħal eptifibatide, tirofiban, jew abciximab,
- inibituri ta' thrombin ohra bħall-eparins ta' piż molekolari baxx

Ma ġiex studjat.

4.6 Tqala u Treddigh

Is-sigurtà ta' Refludan għall-użu fit-tqala u treddigh fil-bniedem ma ġietx stabbilita.

Fi prova standard ta' tossiċità fuq l-embriju/fetu, kien osservat tnaqqis fis-sopravvivenza tal-ferh u tal-omm.

Bħalissa ma hemmx tagħrif disponibbli fuq l-użu ta' Refludan waqt it-treddigh.

Għalhekk, Refludan m'għandux jinghata lill-nisa tqal jew ommijiet li qed iredgħu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-maġġoranza ta' effetti mhux mixtieqa li esperjenzaw il-pazjenti kkurati b'Refludan kienu generalment relatati ma' fsada ($> 1/10$). Episodji ta' fsada li jistghu jikkawżaw il-mewt (inkluż fsada intrakranjali) kienu irrappurtati b'mod mhux komuni ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) f'pazjenti bis-sindromu koronarju akut li kienu inkużi fl-istudji kliniċi. F'sorveljanza intensifikata ta' wara t-tqegħid fis-suq f'HIT tat-tip II, fsada fatali ġiet irrappurtata f'1% u fsada intrakranjali f'0.2 % tal-pazjenti.

Effetti avversi rrappurtati fuq Refludan huma mnizzla fit-tabella hawn taht:

Komuni Hafna (>1/10); Komuni (>1/100, <1/10); Mhux Komuni (>1/1,000 <1/100); Rari (>1/10,000 <1/1,000); Rari Hafna (<1/10,000)		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Rari
Mard tas-Sistema Immuni		Reazzjonijiet anafilattiċi/ojdi
Mard Vaskulari	Anemija jew tnaqqis qawwi fil-valur ta' emoglobina mingħajr sors ovvju ta' fsada Ematoma Fsada minn postijiet ta' titqib Epistassi Ematuria Fsada gastro-intestinali Fsada mill-vaġina Fsada mir-rektum Emorraġġja pulmonari Emothorax wara kirurġġja Emopericardium Fsada intrakranjali	Fwawar Xokk inkluz xokk fatali
Mard respiratorju, toraċiku u medjastinali		Soghla Stridor Qtugħ ta' Nifs
Mard tal-Ġilda u tat-Tessuti ta' Taht il-Ġilda		Reazzjonijiet Allergiċi tal-Ġilda (inkluz raxx) Hakk Urtikarja Angjo-edema (inkluz: edema fil-wiċċ, edema fl-ilsien, edema fil-laringi)
Mard Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata		Deni Tertir Reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni inkluz uġiġh.

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva ir-riskju ta' fsada jista' jiżdied.

Bħalissa, mhux disponibbli antidotu speċifiku kontra lepirudin. Jekk fsada li tista' tikkawża l-mewt iseħħ u hemm suspett ta' livelli eċċessivi ta' lepirudin fil-plażma, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin għanhom jiġu segwiti:

- WAQQAQ minnufih l-amministrazzjoni ta' Refludan
- Iddetermina l-aPTT u parametri oħra ta' koagulazzjoni kif xieraq
- Iddetermina l-emoglobina u pprepara għall-trasfużjoni tad-demm
- Segwi il-linji gwida kurrenti għall-kura ta' xokk.

Barra minn hekk, rapporti ta' każi individwali u tagħrif *in-vitro* jissuġġerixxu li emofiltrazzjoni jew emodjalizi (bl-użu ta' membrani tad-dijalizi high flux b'cut-off point ta' 50,000 Dalton) jistgħu jkunu ta' għajjnuna f'din is-sitwazzjoni.

Riżultati minn studji fil-ħnieżer urew li applikazzjoni tal-Fattur von Willebrand (vWF, 66 I.U./kg piż tal-ġisem) naqqas hafna il-hin ta' fsada.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Aġent antitrombotiku – inibitur dirett ta' thrombin, Kodiċi ATC: B01AE02

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) huwa hirudin rikombinat derivat minn ċellolli tal-ħmira. Il-polypeptide huwa kompost minn 65 aċidi amminiċi u għandu piż molekolari ta' 6979.5 Dalton. Hirudin naturali huwa prodott f'ammonti żgħar ħafna bħala familja ta' iso-polipetids omologa ħafna minn sangisuga *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin huwa inibitur dirett speċifiku ħafna ta' thrombin. L-attività tiegħu hija mkejġla minn assay kromogeniku. Unita waħda anti-thrombin (ATU) hija l-ammont ta' hirudin li tinnewtralizza unita waħda ta' preparazzjoni 89/588 ta' WHO ta' thrombin. L-attività speċifika ta' lepirudin hija ta' madwar 16,000 ATU/mg.

Il-mod kif jaħdem huwa indipendenti minn antithrombin III. Platelet factor 4 ma jinibix lepirudin. Molekola waħda ta' hirudin teħel ma' molekola waħda ta' thrombin u b'hekk iwaqqaf l-attività trombogenika ta' thrombin.

Bħala riżultat, kull assay ta' koagulazzjoni li tiddependi fuq thrombin huma affettwati, e.ż. l-valuri ta' aPTT jizidiedu b'mod dipendenti mid-doża.

L-informazzjoni klinika fuq HIT tat-tip II f'dan l-SPC huwa bbażat fuq it-tagħrif ta' żewġ provi prospettivi li għandhom total ta' 198 pazjent b'HIT tat-tip II kkurati b'Refludan. Fl-indikazzjoni ta' HIT tat-tip II b'mard tromboembolitiku (125 pazjent) il-mortalità globali waqt il-perjodu ta' studju kienet ta' madwar 9 % waqt li amputazzjonijiet u kumplikazzjonijiet tromboembolitiċi godda kienu rreġistrati f'6 % u 10 %, rispettivament.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' lepirudin wara amministrazzjoni ġol-vina huma deskritti sew minn mudell b'żewġ kumpartimenti. Distribuzzjoni hija essenzjalment ristretta għall-fluwidi extra-ċellulari u hija kkaratterizzata minn half-life inizjali ta' madwar 10 minuti. Eliminazzjoni ssegwi proċess ta' l-ewwel ordni u hija kkaratterizzata minn half-life terminali ta' madwar 1.3 sigħat f'volontiera żagħżugħa b'saħħithom.

Kemm it-tnehhija kif ukoll l-metaboliżmu jseħħu fil-kilwa u madwar 45 % tad-doża amministrata tista' tinstab fl-awrina. Madwar 35 % tad-doża tintrema bħala prodott mhux mibdul.

It-tnehhija sistemika ta' lepirudin tonqos f'proporzjon mar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari eżistenti. F'pazjenti nisa, it-tnehhija sistemika hija madwar 25 % inqas meta mqabbla ma' pazjenti riġel.

F'pazjenti anzjani it-tnehhija sistemika ta' lepirudin hija madwar 25 % inqas meta mqabbla ma' dik f'pazjenti iżgħar. L-età waħedha tikkawża tnaqqis ta' 7 % fit-tnehhija minn età ta' 30 sa 70 sena. Il-maġġoranza tad-differenza fit-tnehhija bejn pazjenti żagħżugħa u anzjani hija minhabba id-differenzi fil-funzjoni tal-kliwi. F'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi terminali kienu osservati half-lives ta' eliminazzjoni mtawwla ta' madwar jumejn.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Tossiċità ġenerali

Studji tat-tossiċità ta' doża waħda u ta' doża ripetuta fi ġrieden, firien u xadini wrew reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu mistennija minn impatt farmakodinamiku esagerat ta' lepirudin. Fix-xadini kien hemm emorragiji fir-retina. Barra minn hekk, fil-firien ġie osservat sinushistocitozi ħafifa għal moderata fil-glandoli limfatiċi u tnaqqis fid-depositi ta' haemosiderin fil-milsa. Antikorpi kontra

hirudin li dehru f'haflna mix-xadini kkurati wassal għal titwil tal-half-life terminali u zieda fl-espożizzjoni sistemika għal lepirudin.

Mutaġenicità

Lepirudin ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'analizi standard għal dawn l-effetti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

- Mannitol
- Sodium hydroxide għall-aġġustament sa pH 7

6.2 Inkompabilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara rikostituzzjoni: uża immedjatement.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Tiffizax.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' injezzjoni:

Kunjett tal-ħġieġ bla kulur (ħġieġ tat-tip I) issiġillat b'tapp ta' l-infuzjoni tal-lasktu bromobutyl, għatu flip-off tal-plastik u għatu ta' l-aluminju.

Preżentazzjonijiet:

- Pakkett b'kunnett wieħed
- Pakkett b'10 kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

- Rikostituzzjoni u aktar dilwazzjoni iridu jsiru taħt kondizzjonijiet sterili.
- Għar-rikostituzzjoni għandhom jintużaw ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Għal aktar dilwazzjoni, soluzzjonijiet ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 % huma tajbin.
- Għar-rikostituzzjoni ta' malajr u kompluta, injetta 1 ml tad-dilwent ġol-kunjett mingħajr arja u ħawwad bil-mod. Wara r-rikostituzzjoni, soluzzjoni ċara u bla kulur ġeneralment tinkiseb f'inqas minn 3 minuti.
- Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew fihom xi frak.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatement.
- Il-preparazzjoni għandha tissaħħan sat-temperatura tal-kamra qabel l-amministrazzjoni.

- Kull soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema kif xieraq.
- Għall-injezzjoni, jistghu jintużaw biss siringi ta' polypropylene.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċetrazzjoni ta' 5 mg/ml

Għall-injezzjoni bolus ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċetrazzjoni ta' 5 mg/ml:

- Irrikostitwixxi kunjett wiehed (50 mg ta' lepirudin) b'1 ml ta' imla għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċetrazzjoni finali ta' 5 mg/ml hija miksuba billi jiġi trasferit go siringa sterili, li tintuża darba (b'kapacità mill-inqas ta' 10 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 10 ml bl-użu ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Is-soluzzjoni finali trid tiġi amministrata b'mod dipendenti mill-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2).

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċetrazzjoni ta' 2 mg/ml

Għall-infużjoni kontinwa ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċetrazzjoni ta' 2 mg/ml:

- Irrikostitwixxi żewġ kunjetti (kull wiehed fih 50 mg ta' lepirudin) b'1 ml kull wiehed billi tuża ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċetrazzjoni finali ta' 2 mg/ml tinkiseb billi jiġu trasferiti iż-żewġ soluzzjonijiet go siringa perfusor sterili waħda, li tintuża darba biss (kapacità ta' mill-inqas 50 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 50 ml permezz ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Il-velocità ta' l-infużjoni tal-perfusor awtomat għandha tiġi ssettjata b'mod dipendenti mil-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2).
- Is-siringa perfusor għandha tinbidel mill-inqas kull 12-il siegħa wara l-bidu ta' l-infużjoni.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit

8. NUMRUI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/035/001	REFLUDAN - 50 mg – Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni – kunjett wiehed
EU/1/97/035/002	REFLUDAN - 50 mg - Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni – 10 kunjetti

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 13-03-1997

Data ta' l-aħħar tiġdid: 05-03-2007

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOGIKA ATTIVA U
DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-
MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTA

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TA' BARRA: 20 mg x KUNJETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Refludan 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

lepirudin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kunjett wiehed fih 20 mg lepirudin.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll: mannitol, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal għol-vini

Irrikonstitwixxi kunjett wiehed (20 mg ta' lepirudin) b' 0.4 ml jew ta' ilma għall-injezzjoni jew ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %). Aktar diluzzjoni hija neċessarja qabel l-użu. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-soluzzjoni rikonstitwita għandha tintuża mmedjatement.
Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew li fihom xi frak.

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {MM/YYYY}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Tiffriżax.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

10. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull fdal tas-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/035/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-Ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TA' BARRA: 20 mg x 10 Kunjetti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Refludan 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

lepirudin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kunjett wiehed fih 20 mg lepirudin.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll: mannitol, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 kunjetti ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal għol-vini

Irrikonstitwixxi kunjett wiehed (20 mg ta' lepirudin) b' 0.4 ml jew ta' ilma għall-injezzjoni jew ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %). Aktar diluzzjoni hija neċessarja qabel l-użu. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-soluzzjoni rikonstitwita għandha tintuża mmedjatement.
Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew li fihom xi frak.

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {MM/YYYY}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Tiffriżax.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull fdal tas-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/97/035/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-Ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT: 20 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Refludan 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Lepirudin

Użu għal għol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

3. DATA META JISKADI

JIS {MM/YYYY}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGħAR EWLENIN

PAKKETT TA' BARRA: 50 mg x KUNJETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Refludan 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
lepirudin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kunjett wiehed fih 50 mg lepirudin.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll: mannitol, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini

Irrikonstitwixxi kunjett wiehed (50 mg ta' lepirudin) b' 0.4 ml jew ta' ilma għall-injezzjoni jew ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %). Aktar diluzzjoni hija neċessarja qabel l-użu. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-soluzzjoni rikonstitwita għandha tintuża mmedjatement.

Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew li fihom xi frak.

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {MM/YYYY}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Tiffriżax.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
--

Armi kull fdal tas-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/97/035/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-Ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TA' BARRA: 50 mg x 10 KUNJETTI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

**Refludan 50 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
lepirudin**

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kunjett wiehed fih 50 mg lepirudin.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll: mannitol, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 kunjetti ta' trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini

Irrikonstitwixxi kunjett wiehed (50 mg ta' lepirudin) b' 0.4 ml jew ta' ilma għall-injezzjoni jew ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %). Aktar diluzzjoni hija neċessarja qabel l-użu. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-soluzzjoni rikonstitwita għandha tintuża mmedjatement.
Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew li fihom xi frak.

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {MM/YYYY}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Tiffriżax.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

10. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
--

Armi kull fdal tas-soluzzjoni li ma tkunx intużat b'mod xieraq.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/97/035/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-Ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT: 50 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Refludan 50 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Lepirudin

Użu għal għol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

3. DATA META JISKADI

JIS {MM/YYYY}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Refludan 20 mg trab ghal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

Lepirudin

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Refludan u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Refludan
3. Kif għandek tuża Refludan
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Refludan
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU REFLUDAN U GħALXIEX JINTUŻA

Refludan huwa medicina antitrombolitika.

Antitrombolitiċi huma medicini biex jipprevjenu l-formazzjoni ta' emboli (trombozi).

Refludan huwa wżat għal antikoagulazzjoni f'pazjenti adulti bi tromboċitopenija indotta mill-eparina (HIT) tat-tip II u mard tromboembolitiku li jeħtieġ medicini antitrombolitiċi mogħtija bħala injezzjoni. HIT tat-tip II hija marda li tista' sseħħ wara li tkun irċevejt medicini li fihom l-eparina. Din tikkostitwixxi ċertu forma ta' allergija għall-eparina. Din tista' tirriżulta fl-għadd ta' plajtlets fid-demm baxx iżżejjed u/jew emboli fil-kanali tad-demm tiegħek (trombozi).

Din tista' twassal ukoll għal depożizzjoni ta' emboli fl-organi.

2. QABEL MA TUŻA REFLUDAN

Tużax Refludan

- jekk inti allergiku/a (tbaġhti minn sensitività eċċessiva) għal lepirudin, għal hirudins jew sustanzi oħra ta' Refludan
- jekk inti tqila jew qed tredda'.

Ogħhod attent hafna b'Refludan

Jekk għandek tendenza għal fsada, it-tabib tiegħek se jiżen ir-riskju ta' għotja ta' Refludan kontra l-benefiċċju tiegħu. Għalhekk, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek:

- Titqib riċenti tal-kanali l-kbar tad-demm jew tal-organi
- Anomaliya tal-kanali l-kbar tad-demm jew tal-organi
- Attakk reċenti ta' puplesija, aċċident jew kirurgija li jinvolvu l-moħħ
- Pressjoni tad-demm għolja
- Infjammazzjoni tal-membrana ta' gewwa tal-qalb
- Mard avanzat tal-kliewi
- Tendenza avanzata għall-fsada
- Kirurgija maġġuri reċenti
- Fsad reċenti (e.ż. fil-moħħ, stonku/intestini, għajnejn, pulmun)
- Sinjali viżibbli ta' fsada
- Ulċera peptika attiva reċenti

- Eta' > 65 sena.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk issofri minn funzjoni tal-kliewi mnaqqsa jew ċirrozi tal-fwied (mard avanzat tal-fwied) għax f'dan il-każ inaqas id-dożaġġ.

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek jekk xi darba haadt Refludan, hirudin jew analogu ta' hirudin.

Meta tiehu mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħhar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

Mediċini li jingħataw biex ikissru emboli jew pilloli biex jipprevjenu l-formazzjoni ta' emboli (coumarins), jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada meta jingħataw fl-istess waqt.

Tqala u Treddigh

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Refludan m'għandux jingħata lil nisa tqal jew ommijiet li qed iredgħu.

3. KIF GHANDEK TUŻA REFLUDAN

It-tabib tiegħek se jiddetermina u jikkontrolla id-dożaġġ u kemm iddum ik-kura tiegħek b'Refludan skond il-kundizzjoni klinika tiegħek, il-piż tiegħek, u ċertu riżultati tal-laboratorju.

Jekk għandek l-impressjoni li l-effett ta' Refludan huwa qawwi jew baxx iżżejjed, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Refludan, la darba jiġi rikostitwit b'solvent xieraq, jingħata go vina permezz ta' injezzjoni u wara permezz ta' infużjoni.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina ohra, Refludan jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Komuni (ħafna (mill-anqas 1 kull 10 persuni)

- Fsada

Episodji ta' fsada rrapportati jinkludu: anemija jew tnaqqis fil-valur tal-emoglobina mingħajr post ovvju ta' fsada, tbengil, fsada minn postijiet ta' titqib, fsada mill-imnieher, demm fl-awrina, fsada gastro-intestinali, fsada mill-vaġina, fsada mir-rektum, emorraġija pulmonari, fsada fl-ispazju ta' ġewwa tas-sider u madwar il-qalb wara kirurġija, fsada fil-moħħ.

Fsada severa, speċjalment fsada intrakranjali tista' tkun fatali. F'sorveljanza intensifikata ta' wara t-tqegħid fis-suq f'HIT ta' tip II, fsada fatali kienet irrappurtata f'1 % u fsada intrakranjali f'0.2 % tal-pazjenti. Fsada severa tista' twassal għall-volum imnaqqas ta' demm fiċ-ċirkolazzjoni, pressjoni tad-demm baxx, xokk, u l-konsegwenzi kliniċi tagħhom.

Rari (anqas minn 1 kull 1,000 persuna affettwati)

- Reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (inkluż raxx), ħakk, fwawar, deni, tertir.
- Reazzjonijiet anafilattiċi/ojdi, inkluż urtikarja, diffikultà biex tiehu n-nifs (e.ż. li tikkonsisti fi spażmi), sogħla, ħoss qawwi man-nifs, akkumulazzjoni ta' ilma fil-ġisem u fil-ħajt ta' ġewwa ta' kanal (inkluż: edema fil-wiċċ, edema fl-ilsien, edema fil-grizmejn). F'każijiet rari dawn jistgħu jwasslu għal xokk u mewt.
- Reazzjonijiet fil-lok ta' l-injezzjoni, inkluż uġiġħ.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN REFLUDAN

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Refludan wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa u l-kunjett wara JIS.

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Tiffriżax.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

Tużax Refludan jekk is-soluzzjoni rikostitwita hija mdardra jew fiha xi frak.

La darba rikostitwit, Rifludan għandu jintuża mmedjatement.

Kull fdal tas-soluzzjoni li ma tkunx intużat għandha tintrema b'mod xieraq.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Refludan:

Is-sustanza attiva hi lepirudin, prodott ta' DNA rikombinat li ġej minn ċellolli tal-ħmira.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421) u sodium hydroxide għall-aġġustament tal-PH.

Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:

Refludan huwa trab abjad għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni pprovdut f'kunjett li fih 20 mg lepirudin. Refludan huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett wieħed jew 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit.

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {data}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

<-----
L-informazzjoni li ġejja hija mahsuba biss għall-professjonisti mediċi jew professjonisti fil-kura tas-saħha:

Istruzzjonijiet dwar l-użu u l-immaniġġjar:

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

- Rikostituzzjoni u aktar dilwazzjoni iridu jsiru taħt kondizzjonijiet sterili.
- Għar-rikostituzzjoni għandhom jintużaw ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Għal aktar dilwazzjoni, soluzzjonijiet ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 % huma tajbin.
- Għar-rikostituzzjoni ta' malajr u kompluta, injetta 0.4 ml tad-dilwent ġol-kunjett mingħajr arja u hawwad bil-mod. Wara r-rikostituzzjoni, soluzzjoni ċara u bla kulur ġeneralment tinkiseb f'inqas minn 3 minuti.
- Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew fihom xi frak.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatement.
- Il-preparazzjoni għandha tissahhan sat-temperatura tal-kamra qabel l-amministrazzjoni.
- Kull soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema kif xieraq.
- Għall-injezzjoni, jistghu jintużaw biss siringi ta' polypropylene.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċentrazzjoni ta' 5 mg/ml

Għall-injezzjoni bolus ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċentrazzjoni ta' 5 mg/ml:

- Irrikostitwixxi kunjett wiehed (20 mg ta' lepirudin) b'0.4 ml ta' imla għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/ml hija miksuba billi jiġi trasferit go siringa sterili, li tintuża darba (b'kapaċità mill-inqas ta' 5 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 4 ml bl-użu ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Is-soluzzjoni finali trid tiġi amministrata b' mod dipendenti mill-piż tal-ġisem.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċentrazzjoni ta' 2 mg/ml

Għall-infużjoni kontinwa ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċentrazzjoni ta' 2 mg/ml:

- Irrikostitwixxi żewġ kunjetti (kull wiehed fih 20 mg ta' lepirudin) b'0.4 ml kull wiehed billi tuża ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċentrazzjoni finali ta' 2 mg/ml tinkiseb billi jiġu trasferiti iż-żewġ soluzzjonijiet go siringa perfusor sterili waħda, li tintuża darba biss (kapaċità ta' 50 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 20 ml permezz ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Il-veloċità ta' l-infużjoni tal-perfusor awtomat għandha tiġi ssettjata b' mod dipendenti mil-piż tal-ġisem.
- Is-siringa perfusor għandha tinbidel mill-inqas kull 12-il siegħa wara l-bidu ta' l-infużjoni.

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Refludan 50 mg trab ghal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni Lepirudin

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Refludan u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Refludan
3. Kif għandek tuża Refludan
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Refludan
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUM REFLUDAN U GĦALXIEX JINTUŻA

Refludan huwa medicina antitrombolitika.

Antitrombolitiċi huma medicini biex jipprevjenu l-formazzjoni ta' emboli (trombozi).

Refludan huwa wżat għal antikoagulazzjoni f'pazjenti adulti bi tromboċitopenija indotta mill-eparina (HIT) tat-tip II u mard tromboemboliku li jeħtieġ medicini antitrombolitiċi mogħtija bħala injezzjoni. HIT tat-tip II hija marda li tista' sseħħ wara li tkun irċevejt medicini li fihom l-eparina. Din tikkostitwixxi ċertu forma ta' allergija għall-eparina. Din tista' tirriżulta fi-għadd ta' plajtlets fid-demm baxx iżżejjed u/jew emboli fil-kanali tad-demm tiegħek (trombozi).

Din tista' twassal ukoll għal depożizzjoni ta' emboli fl-organi.

2. QABEL MA TUŻA REFLUDAN

Tużax Refludan

- jekk inti allergiku/a (tbaġhti minn sensitività eċċessiva) għal lepirudin, għal hirudins jew sustanzi oħra ta' Refludan
- jekk inti tqila jew qed tredda'.

Oqgħod attent hafna b'Refludan

Jekk għandek tendenza għal fsada, it-tabib tiegħek se jiżen ir-riskju ta' għotja ta' Refludan kontra l-benefiċċju tiegħu. Għalhekk, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek:

- Titqib riċenti tal-kanali l-kbar tad-demm jew tal-organi
- Anomalija tal-kanali l-kbar tad-demm jew tal-organi
- Attakk reċenti ta' puplesija, aċċident jew kirurġija li jinvolvu l-moħħ
- Pressjoni tad-demm għolja
- Infjammazzjoni tal-membrana ta' ġewwa tal-qalb
- Mard avanzat tal-kliewi
- Tendenza avanzata għall-fsada
- Kirurġija magħgħuri reċenti
- Fsad reċenti (e.ż. fil-moħħ, stonku/intestini, għajnejn, pulmun)
- Sinjali viżibbli ta' fsada
- Ulċera peptika attiva reċenti

- Eta' > 65 sena.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk issofri minn funzjoni tal-kliewi mnaqqsa jew ċirrozi tal-fwied (mard avanzat tal-fwied) għax f'dan il-każ inaqas id-dożaġġ.

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek jekk xi darba haadt Refludan, hirudin jew analugu ta' hirudin.

Meta tiehu mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħhar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

Mediċini li jingħataw biex ikissru emboli jew pilloli biex jipprevjenu l-formazzjoni ta' emboli (coumarins), jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada meta jingħataw fl-istess waqt.

Tqala u Treddigh

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Refludan m'għandux jingħata lil nisa tqal jew ommijiet li qed iredgħu.

3. KIF GHANDEK TUŻA REFLUDAN

It-tabib tiegħek se jiddetermina u jikkontrolla id-dożaġġ u kemm iddum ik-kura tiegħek b'Refludan skond il-kundizzjoni klinika tiegħek, il-piż tiegħek, u ċertu riżultati tal-laboratorju.

Jekk għandek l-impressjoni li l-effett ta' Refludan huwa qawwi jew baxx iżżejjed, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Refludan, la darba jiġi rikostitwit b'solvent xieraq, jingħata go vina permezz ta' injezzjoni u wara permezz ta' infużjoni.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina ohra, Refludan jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Komuni ħafna (mill-anqas 1 kull 10 persuni)

- Fsada

Episodji ta' fsada rrapportati jinkludu: anemija jew tnaqqis fil-valur tal-emoglobina mingħajr post ovvju ta' fsada, tbengil, fsada minn postijiet ta' titqib, fsada mill-imnieher, demm fl-awrina, fsada gastro-intestinali, fsada mill-vaġina, fsada mir-rektum, emorraġija pulmonari, fsada fl-ispazju ta' ġewwa tas-sider u madwar il-qalb wara kirurġija, fsada fil-moħħ.

Fsada severa, speċjalment fsada intrakranjali tista' tkun fatali. F'sorveljanza intensifikata ta' wara t-tqegħid fis-suq f'HIT ta' tip II, fsada fatali kienet irrappurtata f'1 % u fsada intrakranjali f'0.2 % tal-pazjenti. Fsada severa tista' twassal għall-volum imnaqqas ta' demm fiċ-ċirkolazzjoni, pressjoni tad-demm baxx, xokk, u l-konsegwenzi kliniċi tagħhom.

Rari (anqas minn 1 kull 1,000 persuna affettwati)

- Reazzjonijiet allergiċi tal-gilda (inkluż raxx), ħakk, fwawar, deni, tertir.
- Reazzjonijiet anafilattiċi/ojdi, inkluż urtikarja, diffikultà biex tiehu n-nifs (e.ż. li tikkonsisti fi spażmi), sogħla, ħoss qawwi man-nifs, akkumulazzjoni ta' ilma fil-ġisem u fil-ħajt ta' ġewwa ta' kanal (inkluż: edema fil-wiċċ, edema fl-ilsien, edema fil-grizmejn). F'każijiet rari dawn jistgħu jwasslu għal xokk u mewt.
- Reazzjonijiet fil-lok ta' l-injezzjoni, inkluż uġiġ.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN REFLUDAN

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Refludan wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa u l-kunjett wara JIS.

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Tiffriżax.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra.

Tużax Refludan jekk is-soluzzjoni rikostitwita hija mdardra jew fiha xi frak.

La darba rikostitwit, Rifludan għandu jintuża mmedjatement.

Kull fdal tas-soluzzjoni li ma tkunx intużat għandha tintrema b'mod xieraq.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Refludan:

Is-sustanza attiva hi lepirudin, prodott ta' DNA rikombinat li ġej minn ċellolli tal-ħmira.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421) u sodium hydroxide għall-aġġustament tal-PH.

Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:

Refludan huwa trab abjad għal soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni pprovdut f'kunjett li fih 50 mg lepirudin. Refludan huwa disponibbli f'pakketti ta' kunjett wieħed jew 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Renju Unit.

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f' {data}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

<-----
L-informazzjoni li ġejja hija mahsuba biss għall-professjonisti mediċi jew professjonisti fil-kura tas-saħha:

Istruzzjonijiet dwar l-użu u l-immaniġġjar:

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

- Rikostituzzjoni u aktar dilwazzjoni iridu jsiru taħt kondizzjonijiet sterili.
- Għar-rikostituzzjoni għandhom jintużaw ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Għal aktar dilwazzjoni, soluzzjonijiet ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 % huma tajbin.
- Għar-rikostituzzjoni ta' malajr u kompluta, injetta 1 ml tad-dilwent ġol-kunjett mingħajr arja u hawwad bil-mod. Wara r-rikostituzzjoni, soluzzjoni ċara u bla kulur ġeneralment tinkiseb f'inqas minn 3 minuti.
- Tużax soluzzjonijiet li huma mdardra jew fihom xi frak.
- Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjament.
- Il-preparazzjoni għandha tissaħħan sat-temperatura tal-kamra qabel l-amministrazzjoni.
- Kull soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema kif xieraq.
- Għall-injezzjoni, jistghu jintużaw biss siringi ta' polypropylene.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċentrizzjoni ta' 5 mg/ml

Għall-injezzjoni bolus ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċentrizzjoni ta' 5 mg/ml:

- Irrikostitwixxi kunjett wiehed (50 mg ta' lepirudin) b'1 ml ta' imla għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċentrizzjoni finali ta' 5 mg/ml hija miksuba billi jiġi trasferit go siringa sterili, li tintuża darba (b'kapaċità mill-inqas ta' 10 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 4 ml bl-użu ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Is-soluzzjoni finali trid tiġi amministrata b'mod dipendenti mill-piż tal-ġisem.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni ta' Refludan b'konċentrizzjoni ta' 2 mg/ml

Għall-infużjoni kontinwa ġol-vina, hija meħtieġa soluzzjoni b'konċentrizzjoni ta' 2 mg/ml:

- Irrikostitwixxi żewġ kunjetti (kull wiehed fih 50 mg ta' lepirudin) b'1 ml kull wiehed billi tuża ilma għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).
- Il-konċentrizzjoni finali ta' 2 mg/ml tinkiseb billi jiġu trasferiti iż-żewġ soluzzjonijiet go siringa perfusor sterili waħda, li tintuża darba biss (kapaċità ta' 50 ml) u aktar dilwazzjoni sa volum totali ta' 50 ml permezz ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew glucose 5 %.
- Il-veloċità ta' l-infużjoni tal-perfusor awtomat għandha tiġi ssettjata b'mod dipendenti mil-piż tal-ġisem.
- Is-siringa perfusor għandha tinbidel mill-inqas kull 12-il siegħa wara l-bidu ta' l-infużjoni.