

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refludan 20 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere flacon bevat 20 mg lepirudine.

(Lepirudine is een recombinant-DNA product, verkregen uit gistcellen)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie.

Wit tot vrijwel wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Antistolling bij volwassenen met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II en trombo-embolische aandoeningen die een parenterale anti-trombose-behandeling vereisen.

De diagnose dient te worden bevestigd via een positieve HIPAA (heparin induced platelet activation assay) of een vergelijkbare test.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Refludan dient te worden geïnitieerd door een arts met ervaring op het gebied van coagulatie-aandoeningen.

Aanvangsdosering

Antistollingsbehandeling bij volwassen patiënten met HIT type II en een trombo-embolische aandoening:

- 0,4 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus als bolus
- gevolgd door 0,15 mg/kg lichaamsgewicht per uur als continue intraveneuze infusie gedurende 2 - 10 dagen of langer indien het klinisch noodzakelijk is.

Normaal hangt de dosering af van het lichaamsgewicht van de patiënt. Dit geldt tot een lichaamsgewicht van 110 kg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 110 kg mag de dosering niet hoger zijn dan die voor 110 kg lichaamsgewicht (zie ook de onderstaande tabellen 2 en 3).

Controle en aanpassing van het doseringsschema van Refludan

Standaardaanbevelingen

Controle:

- In het algemeen dient de dosering (infuusnelheid) aan de geactiveerde partiële tromboplastinetijd, aPTT, te worden aangepast.

- De eerste aPTT bepaling dient vier uur na de start van de Refludan behandeling plaats te vinden.
- De aPTT dient tenminste éénmaal per dag te worden gecontroleerd. Frequentere bepalingen kunnen noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met nierbeschadigingen of met een verhoogd risico op bloedingen.
- De streefwaarde (therapeutisch bereik) voor de aPTT:
 - bij gebruik van "Actin FS" of "Neothromtin" in geautomatiseerde coagulometers bedraagt de streefwaarde voor de aPTT 1,5- tot 3-maal de verlenging van de normale controlewaarde.
 - met andere reagentia, dient de bovengrens van het therapeutische aPTT bereik te worden verlaagd tot 2,5 maal de verlenging van de normale controlewaarde.
 - om specifieke en exacte aPTT grenzen te verkrijgen, kan de gebruikte laboratoriumuitrusting / test reagens worden gekalibreerd door aan standaard humaan plasma 0,15 µg/ml lepirudine (ondergrens) toe te voegen en 1,5 µg/ml lepirudine (bovengrens).

Aanpassing van de dosering:

- aPTT-waarde die buiten het streefbereik valt, moet onmiddellijk worden geverifieerd, voordat er besloten wordt om de dosering te wijzigen, tenzij het klinisch noodzakelijk is om onmiddellijk te reageren.
- Als de geverifieerde aPTT-waarde boven het genoemde streefbereik ligt, moet het infuus twee uur onderbroken worden. Bij hervatten moet de infuussnelheid met 50 % verlaagd worden. (Er mag geen extra intraveneuze bolus toegediend worden). De aPTT-waarde moet na 4 uur opnieuw bepaald worden.
- Als de geverifieerde aPTT-waarde onder het genoemde streefbereik ligt, moet infuussnelheid met 20 % verhoogd worden. De aPTT-waarde moet na vier uur opnieuw bepaald worden.
- Over het algemeen dient de infuussnelheid niet hoger te zijn dan 0,21 mg/kg/uur zonder te controleren op stollingsafwijkingen die een gewenste aPTT respons zou kunnen voorkomen.

Aanbevelingen voor gebruik bij patiënten die zullen overschakelen op orale anticoagulantia

Als een patiënt na Refludan-therapie zal worden overgezet op een coumarinederivaat (vitamine K antagonist) als orale anticoagulans, dient het volgende van toepassing te zijn: Er moet pas met coumarine-derivaten worden begonnen als het aantal bloedplaatjes normaliseert. Er moet met de beoogde onderhoudsdosis worden begonnen, zonder aanvangsdosis. Om protrombotische effecten te voorkomen als met coumarine wordt begonnen, moet er nog 4 tot 5 dagen met de toediening van een parenteraal anticoagulans worden doorgegaan (voor informatie: zie de bijsluiter van een oraal anticoagulans). Toediening van het parenterale middel kan worden gestopt als de 'International Normalised Ratio' (INR) stabiliseert binnen de gewenste grenzen.

Aanbevelingen voor het gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien lepirudine bijna uitsluitend renaal wordt uitgescheiden en gemetaboliseerd (zie ook rubriek 5.2), dient de nierfunctie van de patiënt vóór toediening gecontroleerd te worden. In het geval van nierinsufficiëntie kan zelfs bij de standaarddosering een relatieve overdosering optreden. De bolusdosis en infuussnelheid moeten daarom bij bekende of vermoede nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 60 ml/min of creatiniewaarde meer dan 15 mg/l [133 µmol/l]) worden verlaagd.

In klinische studies werd Refludan niet therapeutisch gebruikt bij HIT type II patiënten met significante nierinsufficiëntie. De volgende doseringsaanbevelingen zijn gebaseerd op studies met eenmalige dosering bij een klein aantal patiënten met nierfunctiestoornis. Deze aanbevelingen zijn derhalve voorlopig.

Aanpassing van de dosering moet gebaseerd zijn op waarden voor de creatinineklaring die met een betrouwbare methode (24-uurs urineonderzoek) verkregen zijn. In alle andere gevallen wordt de aanpassing gebaseerd op de creatinine-waarde.

De bolusdosis moet in alle gevallen verlaagd worden tot 0,2 mg/kg lichaamsgewicht.

De vermelde infuussnelheid moet volgens tabel 1 verminderd worden. Aanvullende aPTT controle is noodzakelijk.

Tabel 1: Vermindering van de infuussnelheid bij patiënten met nierfunctiestoornis

Creatinineklaring [ml/min]	Creatininewaarde [mg/l (μmol/l)]	Aangepaste infuussnelheid [% van de oorspronkelijke dosis]
45 – 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 - 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
minder dan 15*	meer dan 60 (530)*	infusie vermijden of STOPPEN !*

* Bij hemodialysepatiënten of in geval van acuut nierfalen (creatinineklaring minder dan 15 ml/min of creatininewaarde meer dan 60 mg/l[530 μmol/l]) moet een infusie met Refludan voorkomen danwel gestopt worden.

Enkel als de aPTT-waarden gedaald zijn tot onder de therapeutische ondergrens (zie Controle, streefwaarde), mogen intraveneuze bolusdoses van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht om de andere dag worden overwogen.

Wijze van toediening

Het lyofilisaat oplossen zoals dit onder rubriek 6.6 wordt beschreven.

Initiële intraveneuze bolus:

Voor een intraveneuze bolusinjectie is een oplossing met een *concentratie* van 5 mg/ml nodig.

De intraveneuze injectie moet langzaam toegediend worden.

Tabel 2: Voorbeelden van standaardinjectievolume naar lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht [kg]	Injectievolume [ml]	
	Dosering 0,4 mg/kg lichaamsgewicht	Dosering 0,2 mg/kg lichaamsgewicht
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

Intraveneuze infusie:

Voor een continue intraveneuze infusie is een oplossing met een *concentratie* van 2 mg/ml nodig. De snelheid van de perfusie-automaat (ml per uur) moet op geleide van het lichaamsgewicht worden ingesteld.

Tabel 3: Voorbeelden van standaardinfuussnelheid naar lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht [kg]	Infuussnelheid [ml per uur]	
	Dosering 0,15 mg/kg lichaamsgewicht per uur	Dosering 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per uur
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 Contra-Indicaties

- bekende overgevoeligheid voor lepirudine, hirudinen of voor één van de hulpstoffen
- zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Bij patiënten met bloedingen of die neiging hebben tot bloedingen is het over het algemeen niet aan te raden om Refludan te gebruiken. De behandelend arts dient zorgvuldig het risico van toediening van Refludan af te wegen tegen de te verwachten voordelen, daarbij rekening houdend met de mogelijke metingen om bloedingen te controleren.

In het bijzonder geldt dit bij:

- recent aanprikken van grote bloedvaten of biopsie van organen
- afwijkingen van bloedvaten of organen
- recent cerebrovasculair accident, beroerte of intracerebrale operatie
- ernstige hypertensie die nog niet onder controle is.
- bacteriële endocarditis
- gevorderde nierinsufficiëntie
- hemorragische diathese
- recente grote operatie
- recente bloeding (b.v. intracraniaal, gastro-intestinaal, intra-oculair, pulmonair)
- duidelijke aanwijzingen voor een bloeding
- recent actieve maagzweer
- een leeftijd > 65 jaar

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Anafylaxie: Refludan kan allergische reacties veroorzaken waaronder anafylaxie en shock (zie rubriek 4.8). Er zijn fatale anafylactische reacties gemeld bij patiënten die opnieuw Refludan kregen toegediend tijdens een tweede of latere behandelingskuur. Daarom moeten alternatieve behandelingsmogelijkheden worden overwogen voordat men besluit een patiënt opnieuw Refludan te geven. Aangezien deze reacties veroorzaakt worden door het afweersysteem, kunnen patiënten die recent hirudine of hirudine-analogen hebben gebruikt een verhoogde kans hierop hebben. Er zou alleen met Refludan moeten worden begonnen in een omgeving waar medische hulp beschikbaar is en waar behandeling van anafylactische reacties mogelijk is.
- U dient uw patiënten te vertellen dat ze met Refludan behandeld zijn.
- Bij nierfunctiestoornis kan zelfs bij toepassing van het schema voor standaarddosering een relatieve overdosering optreden. –Om die reden dient de behandelend arts het risico van toediening af te wegen tegen de te verwachten voordelen. Het kan noodzakelijk zijn om patiënten met nierfunctiestoornissen uit te sluiten van behandeling met lepirudine. De infuussnelheid moet bij bekende of vermoede nierinsufficiëntie worden verlaagd (zie rubriek 4.2. en 5.2).
- Er is geen ervaring met lepirudine bij patiënten met significante leverinsufficiëntie.

Levercirrose zou ook de renale excretie van lepirudine kunnen beïnvloeden. Ernstige leverbeschadiging (zoals bijvoorbeeld levercirrhose) zou het antistollingseffect van lepirudine kunnen verhogen vanwege coagulatie stoornissen secundair aan een vermindering van de aanmaak van vitamine K- afhankelijke coagulantie factoren.

- De vorming van antistoffen tegen hirudine werd waargenomen bij ongeveer 40% van de patiënten met HIT type II en werd met name gemeld bij een behandelingsperiode van meer dan vijf dagen. Dit kan toegenomen antistollingseffect van lepirudine tot gevolg hebben, mogelijk veroorzaakt door vertraagde eliminatie door de nieren van actieve lepirudine-antihirudine complexen. Daarom is strikte controle van de aPTT nodig ook gedurende langdurige therapie. Er is echter geen bewijs gevonden voor een neutralisering van lepirudine of voor een allergische reactie die verband houdt met een verhoogde antistoffenspiegel.
- De ervaring met gecombineerde therapie met trombolytica bij patiënten met HIT type II is zeer beperkt. Aangezien het risico van een bloeding aanzienlijk is in een dergelijke situatie, dient de dosering van Refludan aanzienlijk te worden verlaagd. Het optimale doseringsschema van Refludan onder deze omstandigheden is niet bekend.
- Gebruik bij kinderen: Veiligheid en effectiviteit bij kinderen zijn niet vastgesteld.
- Ouderen: Patiënten van gevorderde leeftijd hebben bij behandeling met anticoagulantia een verhoogd risico op complicaties met bloedingen. Met betrekking tot de lepirudine dosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie bij oudere patiënten. Geen specifieke aanpassing van de dosering wordt gemaakt voor oudere patiënten. Doseringaanpassingen worden gemaakt op grond van nierfunctie, gewicht, en aPTT (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met trombolytica (b.v. rt-PA of streptokinase) kan:

- het risico op complicaties door bloedingen doen toenemen
- het effect van Refludan op de verlenging van de aPTT aanzienlijk vergroten.

Gelijktijdige behandeling met coumarinederivaten (vitamine K-antagonisten) en geneesmiddelen die de functie van bloedplaatjes beïnvloeden kunnen het risico van bloedingen ook doen toenemen.

Gelijktijdig gebruik met

- middelen die de werking van bloedplaatjes tegengaan anders dan acetylsalicylzuur, zoals ticlopidine of clopidogrel,
 - GpIIb/IIIa receptor antagonisten zoals eptifibatide, tirofiban, of abciximab,
 - andere thrombine inhibitoren zoals heparines met een laag moleculair gewicht
- zijn niet onderzocht.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van Refludan in de zwangerschap en tijdens borstvoeding bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

In een standaard embryofoetale toxiciteitsstudie werd een verminderde overleving waargenomen van de jongen en de moeder.

Er is momenteel geen informatie beschikbaar over het gebruik van Refludan tijdens borstvoeding.

Refludan mag daarom niet worden toegediend aan zwangere vrouwen en aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van behandeling met Refludan hielden verband met bloedingen ($>1/10$). Levensbedreigende bloedingen (met inbegrip van intracraniale bloedingen) werden bij klinisch onderzoek soms gemeld ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) bij patiënten met acuut coronair syndroom. Bij uitgebreide postmarketing bewaking bij HIT type II werd bij 1% van de patiënten een fatale bloeding gemeld en bij 0,2% een intracraniale bloeding.

De bijwerkingen die voor Refludan zijn gemeld, worden in onderstaande tabel weergegeven:

Zeer vaak ($>1/10$); vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1.000$ $<1/100$); zelden ($>1/10.000$ $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$)		
Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische/anafylactoïde reacties
Bloedvataandoeningen	Anemie of daling in het hemoglobinegehalte zonder duidelijke bron van bloedingen Hematoom Bloeden op de injectieplaats Neusbloedingen Hematurie Gastro-intestinale bloedingen Vaginale bloedingen Rectale bloedingen Pulmonale hemorragie Postoperatieve hemothorax Hemopericardium Intracraniale bloedingen	Opvliegers Shock, waaronder shock met fatale afloop
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest Stridor Dyspnoe
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties (waaronder uitslag) Pruritus Urticaria Angio-oedeem (inclusief: gezichtsoedeem, tongoedeem, larynxoedeem)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts Rillingen Reacties op de plaats van injectie, waaronder pijn

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering kan het risico op bloedingen vergroot zijn.

Tot op heden is er geen specifiek antidotum tegen lepirudine beschikbaar. Indien levensgevaarlijke bloedingen optreden en extreem hoge plasmaspiegels van lepirudine worden vermoed, dienen de volgende aanbevelingen te worden gevolgd:

- STOP de Refludan toediening onmiddellijk
- bepaal aPTT en andere stollingsparameters, als nodig

- bepaal de hemoglobine en bereid een bloedtransfusie voor
- volg de gebruikelijke richtlijnen voor shocktherapie

Bovendien suggereren individuele case reports en *in-vitro* gegevens dat of hemofiltratie of hemodialyse (gebruik makend van high flux-dialysemembranen met een bereik van 50 000 Dalton in deze situatie nuttig kan zijn.

Resultaten van studies in varkens hebben aangetoond dat de toediening van von Willebrand Factor (vWF, 66 IE/ kg lichaamsgewicht) de bloedingstijd aanmerkelijk kan verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitromboticum – directe inhibitor van trombine, ATC-code: B01AE02

Lepirudine ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudine) is een recombinant hirudine verkregen uit gistcellen. Het polypeptide bestaat uit 65 aminozuren en heeft een molecuulgewicht van 6979,5 Dalton. Natuurlijk hirudine wordt in zeer kleine hoeveelheden als een groep buitengewoon homologe isopolypeptiden geproduceerd door de bloedzuiger *Hirudo medicinalis*.

Lepirudine is een zeer specifieke, directe inhibitor van trombine. Zijn activiteit wordt in een chromogeentest gemeten. Eén anti-trombine-eenheid (ATU = anti-thrombin unit) is de hoeveelheid hirudine die één eenheid van de WHO-trombinebereiding 89/588 neutraliseert. De specifieke werkzaamheid van lepirudine is circa 16 000 ATU/ mg.

Het werkingsmechanisme is onafhankelijk van antitrombine III. Stollingsfactor 4 remt lepirudine niet. Eén molecuul hirudine bindt zich aan één molecuul trombine en remt daardoor de trombogene werking van trombine.

Als gevolg daarvan worden alle trombine-afhankelijke coagulatie-bepalingen beïnvloed, bijvoorbeeld de aPTT-waarden nemen op een dosisafhankelijke manier toe.

De klinische informatie met betrekking tot HIT type II in deze tekst is gebaseerd op gegevens van twee prospectieve studies met in totaal 198 HIT type II patiënten die behandeld werden met Refludan. In de indicatie HIT type II met een trombo-embolisch proces (125 patiënten) was de totale mortaliteit gedurende de studieperiode ongeveer 9 %, terwijl amputaties en nieuwe trombo-embolische complicaties werden gemeld in respectievelijk 6 % en 10 % van de gevallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van lepirudine na intraveneuze toediening worden door een tweecompartimentenmodel goed beschreven. De verdeling beperkt zich in hoofdzaak tot de extracellulaire vloeistoffen en wordt gekenmerkt door een initiële halveringstijd van ca. 10 minuten. De eliminatie volgt een eerste-orde-kinetiek en wordt gekenmerkt door een eindhalfwaardetijd van ongeveer 1,3 uur bij jonge volwassen vrijwilligers.

Zowel de uitscheiding als het metabolisme vindt in de nieren plaats, en ongeveer 45 % van de toegediende dosis is in de urine aan te tonen. Ongeveer 35 % van de dosis wordt als onveranderde substantie uitgescheiden.

De systemische klaring van lepirudine neemt evenredig met de bestaande glomerulusfiltratiesnelheid af. Bij vrouwelijke patiënten is de systemische klaring ongeveer 25 % lager dan bij mannelijke patiënten.

Bij bejaarden is de systemische klaring van lepirudine ongeveer 25 % lager dan bij jonge volwassenen. Leeftijd alleen geeft al een verlaging van 7 % in de klaring van de leeftijd van 30 jaar tot 70 jaar. Het grootste deel van het verschil in de klaring tussen jongere en oudere patiënten wordt veroorzaakt door de verschillen in de nierfunctie. Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie werden verlengde eliminatiehalveringstijden van ongeveer twee dagen waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde doseringen in muizen, ratten en apen lieten de negatieve reacties zien die te verwachten zijn als gevolg van een overdreven farmacodynamisch effect van lepirudine. Bij apen traden retinale bloedingen op. Bovendien werd bij ratten milde tot matige sinushistiocytose van de lymfeknopen in het betreffende gebied waargenomen en een verminderde afzetting van haemosiderine in de milt. Antilichamen tegen hirudine, die optraden bij verscheidene behandelde apen, hadden een verlenging van de halveringstijd tot gevolg en een toename van de systemische blootstelling aan lepirudine.

Mutageniteit

Lepirudine was niet mutageen of clastogeen in het standaardonderzoek naar dergelijke effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- mannitol
- natriumhydroxide om een pH van 7 in te stellen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon:

Een kleurloze glazen flacon (glas type I) afgesloten met een broombutyl rubberen infusiestop, een aftrekbaar plastic dekselkapje en een aluminium dop.

Verpakkingen:

- Verpakking van 1 flacon.
- Verpakking van 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene aanbevelingen

- Het oplossen en verder verdunnen moet onder steriele omstandigheden worden uitgevoerd.
- Voor het oplossen moet water voor injecties of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing worden gebruikt.
- Voor verdere verdunning is een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing geschikt.
- Spuit voor een snel en volledig oplossen 0,4 ml verdunningsmiddel in de vacuum flacon en schud deze voorzichtig. Na oplossen wordt binnen drie minuten een heldere, kleurloze oplossing verkregen.
- Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.
- De ontstane oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.
- Voor toediening wordt de oplossing tot kamertemperatuur verwarmd
- Alle ongebruikte oplossingen dienen op passende wijze te worden vernietigd.
- Voor injectie mogen alleen polypropyleen injectiespuiten worden gebruikt

Bereiding van een 5 mg/ml Refludan-oplossing

Voor een intraveneuze bolusinjectie is een oplossing met een concentratie van 5 mg/ml benodigd:

- Los één flacon (20 mg lepirudine) in 0,4 ml water voor injectie of in 0,4 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 5 mg/ml wordt verkregen door de oplossing over te brengen in een steriele wegwerpspuit (met een volume van tenminste 5 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 4 ml m.b.v. een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De zo verkregen oplossing moet worden toegediend op geleide functie van het lichaamsgewicht (zie paragraaf 4.2).

Bereiding van een 2 mg/ml Refludan-oplossing

Voor een continue intraveneuze infusie is een oplossing met een concentratie van 2 mg/ml nodig:

- Los twee flacons (elk met een inhoud van 20 mg lepirudine) in elk 0,4 ml water voor injecties of in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 2 mg/ml wordt verkregen door beide oplossingen over te brengen in een steriele wegwerpperfusiespuit (met een volume van 50 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 20 ml met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De infuussnelheid van de perfusie-automaat moet worden ingesteld op geleide van het lichaamsgewicht (zie paragraaf 4.2).
- De perfusiespuit moet tenminste elke twaalf uur na het begin van de infusie worden vervangen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/035/003	REFLUDAN – 20 mg – Poeder voor injectie- of infusievloeisof – 1 flacon
EU/1/97/035/004	REFLUDAN – 20 mg – Poeder voor injectie- of infusievloeisof – 10 flacons

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13-03-1997

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 05-03-2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refludan 50 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere flacon bevat 50 mg lepirudine.

(Lepirudine is een recombinant-DNA product, verkregen uit gistcellen)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie.

Wit tot vrijwel wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Antistolling bij volwassenen met heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II en trombo-embolische aandoeningen die een parenterale anti-trombose-behandeling vereisen.

De diagnose dient te worden bevestigd via een positieve HIPAA (heparin induced platelet activation assay) of een vergelijkbare test.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Refludan dient te worden geïnitieerd door een arts met ervaring op het gebied van coagulatie-aandoeningen.

Aanvangsdosering

Antistollingsbehandeling bij volwassen patiënten met HIT type II en een trombo-embolische aandoening:

- 0,4 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus als bolus
- gevolgd door 0,15 mg/kg lichaamsgewicht per uur als continue intraveneuze infusie gedurende 2 - 10 dagen of langer indien het klinisch noodzakelijk is.

Normaal hangt de dosering af van het lichaamsgewicht van de patiënt. Dit geldt tot een lichaamsgewicht van 110 kg. Bij patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 110 kg mag de dosering niet hoger zijn dan die voor 110 kg lichaamsgewicht (zie ook de onderstaande tabellen 2 en 3).

Controle en aanpassing van het doseringsschema van Refludan

Standaardaanbevelingen

Controle:

- In het algemeen dient de dosering (infuusnelheid) aan de geactiveerde partiële tromboplastinetijd, aPTT, te worden aangepast.

- De eerste aPTT bepaling dient vier uur na de start van de Refludan behandeling plaats te vinden.
- De aPTT dient tenminste éénmaal per dag te worden gecontroleerd. Frequentere bepalingen kunnen noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met nierbeschadigingen of met een verhoogd risico op bloedingen.
- De streefwaarde (therapeutisch bereik) voor de aPTT:
 - bij gebruik van "Actin FS" of "Neothromtin" in geautomatiseerde coagulometers bedraagt de streefwaarde voor de aPTT 1,5- tot 3-maal de verlenging van de normale controlewaarde.
 - met andere reagentia, dient de bovengrens van het therapeutische aPTT bereik te worden verlaagd tot 2,5 maal de verlenging van de normale controlewaarde.
 - om specifieke en exacte aPTT grenzen te verkrijgen, kan de gebruikte laboratoriumuitrusting / test reagens worden gecalibreerd door aan standaard humaan plasma 0,15 µg/ml lepirudine (ondergrens) toe te voegen en 1,5 µg/ml lepirudine (bovengrens).

Aanpassing van de dosering:

- aPTT-waarde die buiten het streefbereik valt, moet onmiddellijk worden geverifieerd, voordat er besloten wordt om de dosering te wijzigen, tenzij het klinisch noodzakelijk is om onmiddellijk te reageren.
- Als de geverifieerde aPTT-waarde boven het genoemde streefbereik ligt, moet het infuus twee uur onderbroken worden. Bij hervatten moet de infuussnelheid met 50 % verlaagd worden. (Er mag geen extra intraveneuze bolus toegediend worden). De aPTT-waarde moet na 4 uur opnieuw bepaald worden.
- Als de geverifieerde aPTT-waarde onder het genoemde streefbereik ligt, moet infuussnelheid met 20 % verhoogd worden. De aPTT-waarde moet na vier uur opnieuw bepaald worden.
- Over het algemeen dient de infuussnelheid niet hoger te zijn dan 0,21 mg/kg/uur zonder te controleren op stollingsafwijkingen die een gewenste aPTT respons zou kunnen voorkomen.

Aanbevelingen voor gebruik bij patiënten die zullen overschakelen op orale anticoagulantia

Als een patiënt na Refludan-therapie zal worden overgezet op een coumarinederivaat (vitamine K antagonist) als orale anticoagulans, dient het volgende van toepassing te zijn: Er moet pas met coumarine-derivaten worden begonnen als het aantal bloedplaatjes normaliseert. Er moet met de beoogde onderhoudsdosis worden begonnen, zonder aanvangsdosis. Om protrombotische effecten te voorkomen als met coumarine wordt begonnen, moet er nog 4 tot 5 dagen met de toediening van een parenteraal anticoagulans worden doorgegaan (voor informatie: zie de bijsluiter van een oraal anticoagulans). Toediening van het parenterale middel kan worden gestopt als de 'International Normalised Ratio' (INR) stabiliseert binnen de gewenste grenzen.

Aanbevelingen voor het gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien lepirudine bijna uitsluitend renaal wordt uitgescheiden en gemetaboliseerd (zie ook rubriek 5.2), dient de nierfunctie van de patiënt vóór toediening gecontroleerd worden. In het geval van nierinsufficiëntie kan zelfs bij de standaarddosering een relatieve overdosering optreden. De bolusdosis en infuussnelheid moeten daarom bij bekende of vermoede nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 60 ml/min of creatiniewaarde meer dan 15 mg/l [133 µmol/l]) worden verlaagd.

In klinische studies werd Refludan niet therapeutisch gebruikt bij HIT type II patiënten met significante nier-insufficiëntie. De volgende doseringsaanbevelingen zijn gebaseerd op studies met eenmalige dosering bij een klein aantal patiënten met nierfunctiestoornis. Deze aanbevelingen zijn derhalve voorlopig.

Aanpassing van de dosering moet gebaseerd zijn op waarden voor de creatinineklaring die met een betrouwbare methode (24-uurs urine-onderzoek) verkregen zijn. In alle andere gevallen wordt de aanpassing gebaseerd op de creatinine-waarde.

De bolusdosis moet in alle gevallen verlaagd worden tot 0,2 mg/kg lichaamsgewicht.

De infuussnelheid moet volgens tabel 1 verminderd worden. Aanvullende aPTT controle is noodzakelijk.

Tabel 1: Vermindering van de infuussnelheid bij patiënten met nierfunctiestoornis

creatinineklaring [ml/min]	creatininewaarde [mg/l (μmol/l)]	Aangepaste infuussnelheid [% van de oorspronkelijke dosis]
45 - 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 - 44	21 - 30 (178 - 265)	30 %
15 - 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
minder dan 15*	meer dan 60 (530)*	infusie vermijden of STOPPEN !*

* Bij hemodialysepatiënten of in geval van acuut nierfalen (creatinineklaring minder dan 15 ml/min of creatininewaarde meer dan 60 mg/l [530 μmol/l]) moet een infusie met Refludan voorkomen dan wel gestopt worden.

Enkel als de aPTT-waarden gedaald zijn tot onder de therapeutische ondergrens (zie Controle, streefwaarde), mogen intraveneuze bolusdoses van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht om de andere dag worden overwogen.

Wijze van toediening

Het lyofilisaat oplossen zoals dit onder rubriek 6.6 wordt beschreven.

Initiële intraveneuze bolus:

Voor een intraveneuze bolusinjectie is een oplossing met een concentratie van 5 mg/ml nodig.

De intraveneuze injectie moet langzaam toegediend worden.

Tabel 2: Voorbeelden van standaardinjectievolumen naar lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht [kg]	Injectievolumen [ml]	
	Dosering 0,4 mg/kg lichaamsgewicht	Dosering 0,2 mg/kg lichaamsgewicht
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

Intraveneuze infusie:

Voor een continue intraveneuze infusie is een oplossing met een concentratie van 2 mg/ml nodig. De snelheid van de perfusie-automaat (ml per uur) moet op geleide van het lichaamsgewicht worden ingesteld.

Tabel 3: Voorbeelden van standaardinfuussnelheid naar lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht [kg]	Infuussnelheid [ml per uur]	
	Dosering 0,15 mg/kg lichaamsgewicht per uur	Dosering 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per uur
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 Contra-Indicaties

- bekende overgevoeligheid voor lepirudin, hirudinen of voor één van de hulpstoffen
- zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Bij patiënten met bloedingen of die neiging hebben tot bloedingen is het over het algemeen niet aan te raden om Refludan te gebruiken. De behandelend arts dient zorgvuldig het risico van toediening van Refludan af te wegen tegen de te verwachten voordelen, daarbij rekening houdend met de mogelijke metingen om bloedingen te controleren.

In het bijzonder geldt dit bij:

- recent aanprikken van grote bloedvaten of biopsie van organen
- afwijkingen van bloedvaten of organen
- recent cerebrovasculair accident, beroerte of intracerebrale operatie
- ernstige hypertensie die nog niet onder controle is.
- bacteriële endocarditis
- gevorderde nierinsufficiëntie
- hemorragische diathese
- recente grote operatie
- recente bloeding (b.v. intracraniaal, gastro-intestinaal, intra-oculair, pulmonair)
- duidelijke aanwijzingen voor een bloeding
- recent actieve maagzweer
- een leeftijd > 65 jaar

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Anafylaxie: Refludan kan allergische reacties veroorzaken waaronder anafylaxie en shock (zie rubriek 4.8). Er zijn fatale anafylactische reacties gemeld bij patiënten die opnieuw Refludan kregen toegediend tijdens een tweede of latere behandelingskuur. Daarom moeten alternatieve behandelingsmogelijkheden worden overwogen voordat men besluit een patiënt opnieuw Refludan te geven. Aangezien deze reacties veroorzaakt worden door het afweersysteem, kunnen patiënten die recent hirudine of hirudine-analogen hebben gebruikt een verhoogde kans hierop hebben. Er zou alleen met Refludan moeten worden begonnen in een omgeving waar medische hulp beschikbaar is en waar behandeling van anafylactische reacties mogelijk is.
- U dient uw patiënten te vertellen dat zij met Refludan behandeld zijn.
- Bij nierfunctiestoornis kan zelfs bij toepassing van het schema voor standaarddosering een relatieve overdosering optreden. –Om die reden dient de behandelend arts het risico van toediening af te wegen tegen de te verwachten voordelen.. Het kan noodzakelijk zijn om patiënten met nierfunctiestoornissen uit te sluiten van behandeling met lepirudine. De infuussnelheid moet bij bekende of vermoede nierinsufficiëntie worden verlaagd (zie rubriek 4.2 en 5.2).
- Er is geen ervaring met lepirudine bij patiënten met significante leverinsufficiëntie. Levercirrose zou ook de renale excretie van lepirudine kunnen beïnvloeden. Ernstige leverbeschadiging

(zoals bijvoorbeeld levercirrhose) zou het antistollingseffect van lepirudine kunnen verhogen vanwege coagulatie stoornissen secundair aan een vermindering van de aanmaak van vitamine K- afhankelijke coagulantie factoren.

- De vorming van antistoffen tegen hirudine werd waargenomen bij ongeveer 40% van de patiënten met HIT type II en werd met name gemeld bij een behandelingsperiode van meer dan vijf dagen. Dit kan toegenomen antistollingseffect van lepirudine tot gevolg hebben, mogelijk veroorzaakt door vertraagde eliminatie door de nieren van actieve lepirudine-antihirudine complexen. Daarom is strikte controle van de aPTT nodig ook gedurende langdurige therapie. Er is echter geen bewijs gevonden voor een neutralisering van lepirudine of voor een allergische reactie die verband houdt met een verhoogde antistoffenspiegel.
- De ervaring met gecombineerde therapie met trombolytica bij patiënten met HIT type II is zeer beperkt. Aangezien het risico van een bloeding aanzienlijk is in een dergelijke situatie, dient de dosering van Refludan aanzienlijk te worden verlaagd. Het optimale doseringsschema van Refludan onder deze omstandigheden is niet bekend.
- Gebruik bij kinderen: Veiligheid en effectiviteit bij kinderen zijn niet vastgesteld.
- Ouderen: Patiënten van gevorderde leeftijd hebben bij behandeling met anticoagulantia een verhoogd risico op complicaties met bloedingen. Met betrekking tot de lepirudine dosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie bij oudere patiënten. Geen specifieke aanpassing van de dosering wordt gemaakt voor oudere patiënten. Doseringaanpassingen worden gemaakt op grond van nierfunctie, gewicht, en aPTT (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met trombolytica (b.v. rt-PA of streptokinase) kan:

- het risico op complicaties door bloedingen doen toenemen
- het effect van Refludan op de verlenging van de aPTT aanzienlijk vergroten.

Gelijktijdige behandeling met coumarinederivaten (vitamine K-antagonisten) en geneesmiddelen die de functie van bloedplaatjes beïnvloeden kunnen het risico van bloedingen ook doen toenemen.

Gelijktijdig gebruik met

- middelen die de werking van bloedplaatjes tegengaan anders dan acetylsalicylzuur, zoals ticlopidine of clopidogrel,
 - GpIIb/IIIa receptor antagonisten zoals eptifibatide, tirofiban, of abciximab,
 - andere thrombine inhibitoren zoals heparines met een laag moleculair gewicht
- zijn niet onderzocht.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van Refludan in de zwangerschap en tijdens borstvoeding bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

In een standaard embryofoetale toxiciteitsstudie werd een verminderde overleving waargenomen van de jongen en de moeder.

Er is momenteel geen informatie beschikbaar over het gebruik van Refludan tijdens borstvoeding.

Refludan mag daarom niet worden toegediend aan zwangere vrouwen en aan vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van behandeling met Refludan hielden verband met bloedingen ($>1/10$). Levensbedreigende bloedingen (met inbegrip van intracraniale bloedingen) werden bij klinisch onderzoek soms gemeld ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$) bij patiënten met acuut coronair syndroom. Bij uitgebreide postmarketing bewaking bij HIT type II werd bij 1% van de patiënten een fatale bloeding gemeld en bij 0,2% een intracraniale bloeding.

De bijwerkingen die voor Refludan zijn gemeld, worden in onderstaande tabel weergegeven:

Zeer vaak ($>1/10$); vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1.000$ $<1/100$); zelden ($>1/10.000$ $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$)		
Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische/anafylactoïde reacties
Bloedvataandoeningen	Anemie of daling in het hemoglobinegehalte zonder duidelijke bron van bloedingen Hematoom Bloeden op de injectieplaats Neusbloedingen Hematurie Gastro-intestinale bloedingen Vaginale bloedingen Rectale bloedingen Pulmonale hemorragie Postoperatieve hemothorax Hemopericardium Intracraniale bloedingen	Opvliegers Shock, waaronder shock met fatale afloop
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest Stridor Dyspnoe
Huid- en onderhuidaandoeningen		Allergische huidreacties (waaronder uitslag) Pruritus Urticaria Angio-oedeem (inclusief: gezichtsoedeem, tongoedeem, larynxoedeem)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts Rillingen Reacties op de plaats van injectie, waaronder pijn

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering kan het risico op bloedingen vergroot zijn.

Tot op heden is er geen specifiek antidotum tegen lepirudine beschikbaar. Indien levensgevaarlijke bloedingen optreden en extreem hoge plasmaspiegels van lepirudine worden vermoed, dienen de volgende aanbevelingen te worden gevolgd:

- STOP de Refludan toediening onmiddellijk
- bepaal aPTT en andere stollingsparameters, als nodig

- bepaal de hemoglobine en bereid een bloedtransfusie voor
- volg de gebruikelijke richtlijnen voor shocktherapie

Bovendien suggereren individuele case reports en *in-vitro* gegevens dat of hemofiltratie of hemodialyse (gebruik makend van high flux-dialysemembranen met een bereik van 50 000 Dalton,) in deze situatie nuttig kan zijn.

Resultaten van studies in varkens hebben aangetoond dat de toediening van von Willebrand Factor (vWF, 66 IE/ kg lichaamsgewicht) de bloedingstijd aanmerkelijk kan verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitromboticum – directe inhibitor van trombine. ATC-code: B01AE02

Lepirudine ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudine) is een recombinant hirudine verkregen uit gistcellen. Het polypeptide bestaat uit 65 aminozuren en heeft een molecuulgewicht van 6979,5 Dalton. Natuurlijk hirudine wordt in zeer kleine hoeveelheden als een groep buitengewoon homologe isopolypeptiden geproduceerd door de bloedzuiger *Hirudo medicinalis*.

Lepirudine is een zeer specifieke, directe inhibitor van trombine. Zijn activiteit wordt in een chromogeentest gemeten. Eén anti-trombine-eenheid (ATU = anti-thrombin unit) is de hoeveelheid hirudine die één eenheid van de WHO-trombinebereiding 89/588 neutraliseert. De specifieke werkzaamheid van lepirudine is circa 16 000 ATU/ mg.

Het werkingsmechanisme is onafhankelijk van antitrombine III. Stollingsfactor 4 remt lepirudine niet. Eén molecuul hirudine bindt zich aan één molecuul trombine en remt daardoor de trombogene werking van trombine.

Als gevolg daarvan worden alle trombine-afhankelijke coagulatie-bepalingen beïnvloed, bijvoorbeeld de aPTT-waarden nemen op een dosisafhankelijke manier toe.

De klinische informatie met betrekking tot HIT type II in deze tekst is gebaseerd op gegevens van twee prospectieve studies met in totaal 198 HIT type II patiënten die behandeld werden met Refludan. In de indicatie HIT type II met een trombo-embolisch proces (125 patiënten) was de totale mortaliteit gedurende de studieperiode ongeveer 9 %, terwijl amputaties en nieuwe trombo-embolische complicaties werden gemeld in respectievelijk 6 % en 10 % van de gevallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van lepirudine na intraveneuze toediening worden door een tweecompartimentenmodel goed beschreven. De verdeling beperkt zich in hoofdzaak tot de extracellulaire vloeistoffen en wordt gekenmerkt door een initiële halveringstijd van ca. 10 minuten. De eliminatie volgt een eerste-orde-kinetiek en wordt gekenmerkt door een eindhalfwaardetijd van ongeveer 1,3 uur bij jonge volwassen vrijwilligers.

Zowel de uitscheiding als het metabolisme vindt in de nieren plaats, en ongeveer 45 % van de toegediende dosis is in de urine aan te tonen. Ongeveer 35 % van de dosis wordt als onveranderde substantie uitgescheiden.

De systemische klaring van lepirudine neemt evenredig met de bestaande glomerulusfiltratiesnelheid af. Bij vrouwelijke patiënten is de systemische klaring ongeveer 25 % lager dan bij mannelijke patiënten.

Bij bejaarden is de systemische klaring van lepirudine ongeveer 25 % lager dan bij jonge volwassenen. Leeftijd alleen geeft al een verlaging van 7 % in de klaring van de leeftijd van 30 jaar tot 70 jaar. Het grootste deel van het verschil in de klaring tussen jongere en oudere patiënten wordt veroorzaakt door de verschillen in de nierfunctie. Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie werden verlengde eliminatiehalveringstijden van ongeveer twee dagen waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde doseringen in muizen, ratten en apen lieten de negatieve reacties zien die te verwachten zijn als gevolg van een overdreven farmacodynamisch effect van lepirudine. Bij apen traden retinale bloedingen op. Bovendien werd bij ratten milde tot matige sinushistiocytose van de lymfeknopen in het betreffende gebied waargenomen en een verminderde afzetting van haemosiderine in de milt. Antilichamen tegen hirudine, die optraden bij verscheidene behandelde apen, hadden een verlenging van de halveringstijd tot gevolg en een toename van de systemische blootstelling aan lepirudine.

Mutageniteit

Lepirudine was niet mutageen of clastogeen in het standaardonderzoek naar dergelijke effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- mannitol
- natriumhydroxide om een pH van 7 in te stellen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie: onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon:

Een kleurloze glazen flacon (glas type I) afgesloten met een bromobutyl rubberen infusiestop, een aftrekbaar plastic dekselkapje en een aluminium dop.

Verpakkingen:

- Verpakking van 1 flacon.
- Verpakking van 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene aanbevelingen

- Het oplossen en verder verdunnen moet onder steriele omstandigheden worden uitgevoerd.
- Voor het oplossen moet water voor injecties of een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing worden gebruikt.
- Voor verdere verdunning is een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing geschikt.
- Spuit voor een snel en volledig oplossen 1 ml verdunningsmiddel in de vacuum flacon en schud deze voorzichtig. Na oplossen wordt binnen drie minuten een heldere, kleurloze oplossing verkregen.
- Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.
- De ontstane oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.
- Voor toediening wordt de oplossing tot kamertemperatuur verwarmd
- Alle ongebruikte oplossingen dienen op passende wijze te worden vernietigd.
- Voor injectie mogen alleen polypropyleen injectiespuiten worden gebruikt

Bereiding van een 5 mg/ml Refludan-oplossing

Voor een intraveneuze bolusinjectie is een oplossing met een concentratie van 5 mg/ml benodigd:

- Los één flacon (50 mg lepirudine) in 1 ml water voor injectie of in 1 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 5 mg/ml wordt verkregen door de oplossing over te brengen in een steriele wegwerpspuit (met een volume van tenminste 10 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 10 ml m.b.v. een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De zo verkregen oplossing moet worden toegediend op geleide functie van het lichaamsgewicht (zie paragraaf 4.2).

Bereiding van een 2 mg/ml Refludan-oplossing

Voor een continue intraveneuze infusie is een oplossing met een concentratie van 2 mg/ml nodig:

- Los twee flacons (elk met een inhoud van 50 mg lepirudine) in elk 1 ml water voor injecties of in 1 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 2 mg/ml wordt verkregen door beide oplossingen over te brengen in een steriele wegwerpperfusiespuit (met een volume van 50 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 50 ml met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De infuussnelheid van de perfusie-automaat moet worden ingesteld op geleide van het lichaamsgewicht (zie paragraaf 4.2).
- De perfusiespuit moet tenminste elke twaalf uur na het begin van de infusie worden vervangen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/035/001	REFLUDAN – 50 mg – Poeder voor injectie- of infusievloeisof – 1 flacon
EU/1/97/035/002	REFLUDAN – 50 mg – Poeder voor injectie- of infusievloeisof – 10 flacons

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13-03-1997

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 05-03-2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van het (de) biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING: 20 mg x 1 flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refludan 20 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie
lepirudine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 flacon bevat 20 mg lepirudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mannitol, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon met poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Los één flacon (20 mg lepirudine) in 0,4 ml water voor injecties of in een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op. Verdere verduunning is nodig voor het gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De opgeloste oplossing dient direct gebruikt te worden.
Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

De ongebruikte oplossing moet op de juiste manier worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/97/035/003

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING: 20 mg x 10 flacons

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Refludan 20 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie

lepirudine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 flacon bevat 20 mg lepirudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mannitol, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 x 1 flacon met poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Los één flacon (20 mg lepirudine) in 0,4 ml water voor injecties of in een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op. Verdere verduning is nodig voor het gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De opgeloste oplossing dient direct gebruikt te worden.
Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

De ongebruikte oplossing moet op de juiste manier worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/97/035/004

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET: 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Refludan 20 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie

Lepirudine

Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING: 50 mg x 1 flacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**Refludan 50 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie
lepirudine**

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 flacon bevat 50 mg lepirudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mannitol, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon met poeder voor injectie of voor intraveneuze infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Los één flacon (50 mg lepirudine) in 1 ml water voor injecties of in een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op. Verdere verdunning is nodig voor het gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De opgeloste oplossing dient direct gebruikt te worden.
Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

De ongebruikte oplossing moet op de juiste manier worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/97/035/001

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING: 50 mg x 10 flacons

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**Refludan 50 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie
lepirudine**

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

1 flacon bevat 50 mg lepirudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mannitol, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 x 1 flacon met poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Los één flacon (50 mg lepirudine) in 1 ml water voor injecties of in een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op. Verdere verdunning is nodig voor het gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De opgeloste oplossing dient direct gebruikt te worden.
Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

De ongebruikte oplossing moet op de juiste manier worden vernietigd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/97/035/002

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET: 50 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Refludan 50 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie

Lepirudine

Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Refludan 20 mg poeder voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie Lepirudine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Refludan en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Refludan gebruikt
3. Hoe wordt Refludan gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Refludan
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS REFLUDAN EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Refludan is een antistollingsmiddel.

Antistollingsmiddelen zijn geneesmiddelen die de vorming van bloedstolsels voorkomen (trombose).

Refludan wordt gebruikt als antistollingstherapie bij volwassen patiënten die lijden aan heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II en een trombo-embolische aandoening, waarbij injecteerbare antistollingsgeneesmiddelen nodig zijn. HIT type II is een ziekte die kan optreden nadat u geneesmiddelen heeft gekregen die heparine bevatten. Het is een soort allergie tegen heparine. Het kan resulteren in een te klein aantal bloedplaatjes en/of bloedstolsels in uw bloedvaten (trombose).

Dit kan weer leiden tot het voorkomen van stolsels in organen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U REFLUDAN GEBRUIKT

Gebruik Refludan niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lepirudine, hirudines of voor één van de andere bestanddelen van Refludan.
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Wees extra voorzichtig met Refludan

Als u een neiging tot bloedingen heeft, moet uw arts het risico van toediening van Refludan en de te verwachten voordelen daarvan zorgvuldig tegen elkaar afwegen. Derhalve, dient u uw arts in het bijzonder te attenderen op de volgende omstandigheden, die u heeft of gehad heeft:

- het recent aanprikken van grote bloedvaten of organen
- afwijkingen van bloedvaten of organen
- recente beroerte, een ongeluk of operatie met hersenletsel
- hoge bloeddruk.
- ontsteking van de binnenmembraan van het hart
- gevorderde nierziekte
- toegenomen neiging tot bloeden
- recente grote operatie

- recente bloeding (b.v. van de hersenen, maag/darmen, ogen, longen)
- duidelijke tekenen van een bloeding
- recente actieve maagzweer
- leeftijd > 65 jaar

Raadpleeg uw arts als u lijdt aan een verminderde nierfunctie of levercirrose (ernstige leveraandoening) aangezien de dosering dan moet worden aangepast .

Als u ooit eerder Refludan, hirudine of hirudine-analogen heeft gekregen, moet u dit ook aan uw arts vertellen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Geneesmiddelen die stolsels oplossen of tabletten die de vorming van stolsels voorkomen (coumarinen) kunnen het risico op een bloeding vergroten als ze gelijktijdig worden gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Refludan dient niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen of aan moeders die borstvoeding geven.

3. HOE WORDT REFLUDAN GEBRUIKT

Uw arts zal de dosering en de duur van de behandeling aanpassen aan uw klinische toestand, uw lichaamsgewicht en bepaalde laboratoriumwaarden.

U dient met uw arts of apotheker contact op te nemen als u de indruk heeft dat het effect van Refludan te sterk of te zwak is.

Refludan, eenmaal opgelost in een geschikt oplosmiddel, wordt in de ader toegediend door injectie en vervolgens door infusie.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Refludan bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (ten minste 1 op 10 personen)

- Bloedingen

De gerapporteerde bloedingen houden in: anemie of daling in het hemoglobine gehalte zonder aanwijsbare bron van bloedingen, bloeduitstortingen, bloedingen op de plaats van de injectie, neusbloedingen, bloed in de urine, bloedingen van de maag of de darmen, vaginale bloedingen, rectale bloedingen, longbloedingen, bloedingen in de borstholte na een operatie, hersenbloedingen.

Ernstige bloedingen en, in het bijzonder, hersenbloedingen kunnen fataal zijn. Uit post-marketing ervaring bij HIT type II zijn fatale bloedingen gemeld bij 1 % en hersenbloedingen bij 0,2% van de patiënten. Ernstige bloedingen kunnen leiden tot afgenomen volume van het circulerend bloed, lage bloeddruk, shock, en hun klinische restverschijnselen.

Zelden (minder dan 1 op 1.000 personen getroffen)

- Allergische huidreacties (inclusief uitslag), jeuk, opvliegers, koorts, rillingen.
- Anafylactische / anafylactoïde reacties inclusief galbulten, problemen met de ademhaling door spasmen, hoesten, een piepende ademhaling, (inclusief: oedeem van het gezicht, van de tong, van de keel). In ernstige gevallen kan dit leiden tot shock en overlijden.
- Reacties rondom de injectieplaats, inclusief pijn.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U REFLUDAN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Refludan niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de flacon na EXP.

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

Het eenmaal opgeloste Refludan dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Elke ongebruikte oplossing moet op een geschikte manier worden vernietigd.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Refludan

Het werkzame bestanddeel is lepirudine, een recombinant-DNA product, verkregen uit gistcellen.

De andere bestanddelen zijn mannitol (E421) en natriumhydroxide om de pH (zuurgraad) in te stellen.

Hoe ziet Refludan er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Refludan is een wit poeder voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie, geleverd in een flacon met 20 mg lepirudine. Refludan is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1 of 10 flacons. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk.

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in { MM/JJJJ }.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

<-----
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor het gebruik en het bereiden:

Algemene aanbevelingen

- Het oplossen en het verder verdunnen dienen onder steriele condities uitgevoerd te worden.
- Voor het oplossen dient water voor injecties of een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing gebruikt te worden.
- Voor verdere verdunning zijn een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of een 5% glucose oplossing geschikt.
- Spuit, voor het snel en volledig oplossen, 0,4 ml verdunningsvloeistof in de vacuum flacon en schud deze voorzichtig. Na oplossen wordt meestal binnen 3 minuten een heldere, kleurloze oplossing verkregen.
- Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.
- De gemaakte oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.
- Voor toediening dient de oplossing op kamertemperatuur gebracht te worden.
- Iedere niet gebruikte oplossing moet op een geschikte manier worden vernietigd.
- Voor injectie mogen alleen polypropyleen injectiespuiten worden gebruikt.

Bereiding van een Refludan oplossing met een concentratie van 5 mg/ml

Voor een intraveneuze bolusinjectie een oplossing met een concentratie van 5 mg/ml benodigd:

- Los één flacon (20 mg lepirudine) in 0,4 ml water voor injectie of in 0,4 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 5 mg/ml wordt verkregen door de oplossing over te brengen in een steriele wegwerpspuit (met een volume van ten minste 5 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 4 ml met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De zo verkregen oplossing moet worden toegediend op geleide van het lichaamsgewicht.

Bereiding van een Refludan oplossing met een concentratie van 2 mg/ml

Voor een continue intraveneuze infusie is een oplossing met een concentratie van 2 mg/ml nodig:

- Los twee flacons (elk met een inhoud van 20 mg lepirudine) in elk 0,4 ml water voor injectie of 0,4 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 2 mg/ml wordt verkregen door beide oplossingen over te brengen in één steriele wegwerpperfusiespuit (met een volume van 50 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 20 ml met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De infuussnelheid van de perfusie-automaat moet worden ingesteld op geleide van het lichaamsgewicht.
- De perfusiespuit moet tenminste elke twaalf uur na het begin van de infusie worden vervangen.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Refludan 50 mg poeder voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie Lepirudine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Refludan en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Refludan gebruikt
3. Hoe wordt Refludan gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Refludan
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS REFLUDAN EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Refludan is een antistollingsmiddel.

Antistollingsmiddelen zijn geneesmiddelen die de vorming van bloedstolsels voorkomen (trombose).

Refludan wordt gebruikt als antistollingstherapie bij volwassen patiënten die lijden aan heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) type II en een trombo-embolische aandoening, waarbij injecteerbare antistollingsgeneesmiddelen nodig is. HIT type II is een ziekte die kan optreden nadat u geneesmiddelen heeft gekregen die heparine bevatten. Het is een soort allergie tegen heparine. Het kan resulteren in een te klein aantal bloedplaatjes en/of bloedstolsels in uw bloedvaten (trombose).

Dit kan weer leiden tot het voorkomen van stolsels in organen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U REFLUDAN GEBRUIKT

Gebruik Refludan niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lepirudine, hirudines of voor één van de andere bestanddelen van Refludan.
- als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Wees extra voorzichtig met Refludan

Als u een neiging tot bloedingen heeft, moet de behandelend arts het risico van toediening van Refludan en de te verwachten voordelen daarvan zorgvuldig tegen elkaar afwegen. Derhalve, dient u uw arts in het bijzonder te attenderen op de volgende omstandigheden, die u heeft of gehad heeft:

- het recent aanprikken van grote bloedvaten of organen
- afwijkingen van bloedvaten of organen
- recente beroerte, een ongeluk of operatie met hersenletsel
- hoge bloeddruk.
- ontsteking van de binnenmembraan van het hart
- gevorderde nierziekte
- toegenomen neiging tot bloeden
- recente grote operatie

- recente bloeding (b.v. van de hersenen, maag/darmen, ogen, longen)
- duidelijke tekenen van een bloeding
- recente actieve maagzweer
- leeftijd > 65 jaar

Raadpleeg uw arts als u lijdt aan een verminderde nierfunctie of levercirrose (ernstige leveraandoening) aangezien de dosering dan moet worden aangepast.

Als u ooit eerder Refludan, hirudine of hirudine-analogen heeft gekregen, moet u dit ook aan uw arts vertellen.

Gebruik met andere geneesmiddelen:

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Geneesmiddelen die stolsels oplossen of tabletten die de vorming van stolsels voorkomen (coumarinen) kunnen het risico op een bloeding vergroten als ze gelijktijdig worden gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding:

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Refludan dient derhalve niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen of aan moeders die borstvoeding geven.

3. HOE WORDT REFLUDAN GEBRUIKT

Uw arts zal de dosering en de duur van de behandeling aanpassen aan uw klinische toestand, uw lichaamsgewicht en bepaalde laboratoriumwaarden.

U dient met uw arts of apotheker contact op te nemen als u de indruk heeft dat het effect van Refludan te sterk of te zwak is.

Refludan, eenmaal opgelost in een geschikt oplosmiddel, wordt in de ader toegediend door injectie en vervolgens door infusie.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Refludan bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (ten minste 1 op 10 personen)

- Bloedingen

De gerapporteerde bloedingen houden in: anemie of daling in het hemoglobine gehalte zonder aanwijsbare bron van bloedingen, bloeduitstorting, bloedingen op de plaats van de injectie, neusbloedingen, bloed in de urine, bloedingen van de maag of de darmen, vaginale bloedingen, rectale bloedingen, longbloedingen, bloedingen in de borstholte na een operatie, hersenbloedingen.

Ernstige bloedingen en, in het bijzonder, hersenbloedingen kunnen fataal zijn. Uit post-marketing ervaring bij HIT type II zijn fatale bloedingen gemeld bij 1 % en hersenbloedingen bij 0,2% van de patiënten. Ernstige bloedingen kunnen leiden tot afgenomen volume van het circulerend bloed, lage bloeddruk, shock, en hun klinische restverschijnselen.

Zelden (minder dan 1 op 1.000 personen getroffen)

- Allergische huidreacties (inclusief uitslag), jeuk, opvliegers, koorts, rillingen.

- Anafylactische / anafylactoïde reacties inclusief galbulten, problemen met de ademhaling door spasmen, hoesten, een piepende ademhaling, problemen met de ademhaling, vochtophoping in het lichaam en in de binnenwand van het bloedvat (inclusief: oedeem van het gezicht, van de tong, van de keel). In ernstige gevallen kan dit leiden tot shock en overlijden, waaronder shock met fatale afloop.
- Reacties rondom de injectieplaats, inclusief pijn.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U REFLUDAN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Refludan niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de flacon na EXP.

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

Het eenmaal opgeloste Refludan dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Elke ongebruikte oplossing moet op een geschikte manier worden vernietigd.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Refludan

Het werkzame bestanddeel is lepirudine, een recombinant-DNA product, verkregen uit gistcellen.

De andere bestanddelen zijn mannitol (E421) en natriumhydroxide om de pH (zuurgraad) in te stellen.

Hoe ziet Refludan er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Refludan is een wit poeder voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie, geleverd in een flacon met 50 mg lepirudine. Refludan is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1 of 10 flacons. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Verenigd Koninkrijk.

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

<-----
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor het gebruik en het bereiden

Algemene aanbevelingen

- Het oplossen en het verder verdunnen dienen onder steriele condities uitgevoerd te worden.
- Voor het oplossen dient water voor injecties of een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing gebruikt te worden.
- Voor verdere verdunning zijn een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of een 5% glucose oplossing geschikt.
- Spuit, voor het snel en volledig oplossen, 1 ml verdunningsvloeistof in de vacuum flacon en schud deze voorzichtig. Na oplossen wordt meestal binnen 3 minuten een heldere, kleurloze oplossing verkregen.
- Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.
- De gemaakte oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.
- Voor toediening dient de oplossing op kamertemperatuur gebracht te worden.
- Iedere niet gebruikte oplossing moet op een geschikte manier worden vernietigd.
- Voor injectie mogen alleen polypropyleen injectiespuiten worden gebruikt.

Bereiding van een Refludan oplossing met een concentratie van 5 mg/ml

Voor een i.v. bolusinjectie een oplossing met een concentratie van 5 mg/ml benodigd:

- Los één flacon (50 mg lepirudine) in 1 ml water voor injectie of in 1 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 5 mg/ml wordt verkregen door de oplossing over te brengen in een steriele wegwerpspuit (met een volume van ten minste 10 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 10 ml met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De zo verkregen oplossing moet worden toegediend op geleide van het lichaamsgewicht.

Bereiding van een Refludan oplossing met een concentratie van 2 mg/ml

Voor een continue intraveneuze infusie is een oplossing met een concentratie van 2 mg/ml nodig:

- Los twee flacons (elk met een inhoud van 50 mg lepirudine) in elk 1 ml water voor injectie of 1 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing op.
- De uiteindelijke concentratie van 2 mg/ml wordt verkregen door beide oplossingen over te brengen in één steriele wegwerpperfusiespuit (met een volume van 50 ml) en verder te verdunnen tot een totaal volume van 50 ml met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing of 5 % glucose oplossing.
- De infuussnelheid van de perfusie-automaat moet worden ingesteld op geleide van het lichaamsgewicht.
- De perfusiespuit moet tenminste elke twaalf uur na het begin van de infusie worden vervangen.