

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Medicinal product no longer authorised

1. LEGEMIDLETS NAVN

Refludan 20 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 20 mg lepirudin.

(Lepirudin er et rekombinant DNA-produkt fremstilt ved hjelp av gjærceller)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til nesten hvitt lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikoagulasjon hos voksne pasienter med heparin-indusert trombocytopeni (HIT) type II og tromboembolisk sykdom som krever parenteral antitrombotisk behandling.

Diagnosen bør være bekreftet ved HIPAA (heparin induced platelet activation assay) eller en annen tilsvarende test.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Refludan bør være initiert av en lege som har erfaring med koagulasjonsforstyrrelser.

Initial dosering

Antikoagulasjon hos voksne pasienter med HIT type II og tromboembolisk sykdom:

- 0,4 mg/kg kroppsvekt intravenøst som bolusdose
- etterfulgt av 0,15 mg/kg kroppsvekt/time som kontinuerlig intravenøs infusjon i 2 - 10 dager eller lenger ved klinisk behov.

Normalt avhenger dosen av pasientens kroppsvekt. Dette gjelder for kroppsvekt opp til 110 kg. For pasienter med kroppsvekt over 110 kg bør dosen ikke overstige dosen som er anbefalt for kroppsvekt på 110 kg (se også tabellene 2 og 3 nedenfor).

Overvåkning og justering av doseringsregimet for Refludan

Standard anbefalinger

Overvåkning:

- Vanligvis bør dosen (infusjonshastigheten) justeres etter aPTT (aktiv partiell tromboplastintid).
- Den første aPTT bestemmelsen bør gjøres 4 timer etter start av Refludan-behandlingen.
- aPTT bør bestemmes minst en gang daglig. Det kan være nødvendig med hyppigere bestemmelser hos f.eks. pasienter som har nedsatt nyrefunksjon eller økt blødningsrisiko.
- Målområdet (terapeutisk vindu) for aPTT:

- Ved bruk av ”Actin FS” eller ”Neothromtin” i automatiske koagulometre er målområdet for aPTT 1,5 til 3 ganger forlengelse av normal kontrollverdi.
- Ved bruk av andre reagenser bør øvre verdi for det terapeutiske vinduet for aPTT reduseres til 2,5 ganger forlengelse av normal kontrollverdi.
- For å oppnå spesifikke og eksakte aPTT-grenser, må laboratoriestyret/testreagensene som blir brukt kalibreres ved å tilsette 0,15 µg/ml lepirudin (nedre grense) og 1,5 µg/ml lepirudin (øvre grense) til standard humanplasma.

Dosejusteringer:

- Hver aPTT-verdi utenfor målområdet må kontrolleres med det samme før dosejusteringer blir gjort, med mindre det er klinisk nødvendig å reagere øyeblikkelig.
- Hvis kontrollert aPTT-verdi er over målområdet, bør infusjonen stoppes i to timer. Ved gjenstart bør infusjonshastigheten senkes med 50 % (ingen ekstra intravenøs bolus gis). aPTT bør måles igjen 4 timer senere.
- Hvis kontrollert aPTT-verdi er under målområdet, bør infusjonshastigheten økes med 20 %. aPTT bør måles igjen 4 timer senere.
- Generelt bør ikke en infusjonshastighet på 0,21 mg/kg/time overstiges uten at man kontrollerer om det finnes feil i koagulasjonssystemet som kan forhindre ett riktig aPTT svar.

Anbefalinger ved bruk hos pasienter som skal gå over til oral antikoagulasjon

Dersom en pasient skal gå over til kumarinderivater (vitamin K-antagonister) som oral antikoagulasjon etter Refludan-behandling, gjelder følgende: Kumarinderivater skal først initieres når platetallet er normalisert. Antatt vedlikeholdsdose bør startes uten belastningsdose. For å unngå protrombotiske effekter ved initiering av kumarin, skal parenteral antikoagulasjonsbehandling vedvare i 4-5 dager (for informasjon se pakningsvedlegg for oral antikoagulantia). Parenteral behandling kan seponeres når International Normalised Ratio (INR-verdien) stabiliseres innenfor det ønskede intervallet.

Anbefalinger ved bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da lepirudin så godt som fullstendig blir metabolisert og utskilt renalt (se også pkt. 5.2), bør pasientens nyrefunksjon vurderes før administrasjon. Ved nedsatt nyrefunksjon kan en relativ overdose skje selv ved standard doseringsregime. Derfor må bolusdosen og infusjonshastigheten reduseres ved kjent eller antatt nyreinsuffisiens (kreatininclearance under 60 ml/min eller kreatininverdier over 15 mg/l [133 µmol/l]).

Refludan var i kliniske utprøvinger ikke terapeutisk administrert til HIT type II pasienter med signifikant nedsatt nyrefunksjon. Følgende doseringsanbefalinger er basert på endosestudier hos et lite antall pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor er disse anbefalingene bare foreløpige.

Så sant det er mulig, bør dosejusteringer baseres på kreatininclearance-verdier målt med pålitelig metode (24 timers urinsamling). Ellers skal dosejusteringer baseres på kreatininverdien.

I alle tilfeller skal bolusdosen minskes til 0,2 mg/kg kroppsvekt.

Infusjonshastigheten må minskes som angitt i tabell 1. aPTT- kontroll i tillegg er obligatorisk.

Tabell 1: Reduksjon av infusjonshastighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Kreatinin-clearance [ml/min]	Kreatininverdi [mg/l (µmol/liter)]	Justert infusjonshastighet [% av opprinnelig dose]
45-60	16-20 (141-177)	50 %
30-44	21-30 (178-265)	30 %
15- 29	31-60 (266-530)	15 %
under 15*	over 60 (530)*	unngå eller STOPP infusjonen!*

- * Hos hemodialysepasienter eller ved akutt nyresvikt (kreatininclearance under 15 ml/min eller kreatininverdi over 60 mg/l [530 µmol/l]), skal infusjon av Refludan unngås eller stoppes. Bare hvis aPTT-verdiene har falt under nedre terapeutisk grense (se Monitorering: målområde), kan ytterligere intravenøse bolusdoser på 0,1 mg/kg kroppsvekt overveies hver annen dag.

Administrasjonsmåte

Oppløs det frysetørrede pulveret som beskrevet under pkt. 6.6.

Initial intravenøs bolus:

Til intravenøs bolusinjeksjon, trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml. Intravenøs injeksjon må gis sakte.

Tabell 2: Eksempler på standard injeksjonsvolum i forhold til kroppsvekt

Kroppsvekt [kg]	Injeksjonsvolum [ml]	
	Dosering 0,4 mg/kg kroppsvekt	Dosering 0,2 mg/kg kroppsvekt
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

Intravenøs infusjon:

Til kontinuerlig intravenøs infusjon, trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml. Hastigheten på infusjonspumpen [ml per time] må settes i forhold til kroppsvekten.

Tabell 3: Eksempler på standard infusjonshastighet i forhold til kroppsvekt

Kroppsvekt [kg]	Infusjonshastighet [ml/time]	
	Dosering 0,15 mg/kg kroppsvekt/time	Dosering 0,1 mg/kg kroppsvekt/time
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 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor lepirudin, hirudiner eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)

Ved aktiv blødning eller blødningstendens anbefales det vanligvis ikke å administrere Refludan. Lege må nøye overveie risikoen ved administrering av Refludan mot forventet nytte, hvor legen tar høyde for mulige metoder for å kontrollere blødning.

Dette inkluderer spesielt følgende situasjoner med økt blødningsrisiko:

- Nylig punktering av store kar eller organbiopsi
- Anomali av kar eller organer
- Nylig gjennomgått cerebrovaskulær skade, slag, eller intracerebral kirurgi
- Alvorlig ukontrollert hypertensjon
- Bakteriell endokarditt
- Fremskreden nedsatt nyrefunksjon
- Hemoragisk diatase
- Nylig gjennomgått større operasjon
- Nylig blødning (f.eks. intrakraniell, gastrointestinell, intraokulær, lunge)
- Åpenbare tegn på blødning
- Nylig aktivt mavesår
- Alder >65 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Anafylaksi: Refludan kan føre til allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi og sjokk (se pkt. 4.8). Det er rapportert om fatale anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som har blitt re-eksponert for Refludan ved annen gangs eller senere behandlinger. Alternative behandlinger må derfor vurderes før det tas beslutning om å re-eksponere pasienten for Refludan. Da disse reaksjonene er immunmedierte, kan pasienter som nylig har fått hirudin eller hirudinanaloger være mer risikoutsatte. Behandlingsstart med Refludan skal kun gjøres i tilfeller hvor medisinsk hjelp er lett tilgjengelig og hvor det finnes beredskap for behandling av anafylaktisk sjokk.
- Pasienter bør informeres om at de har blitt behandlet med Refludan.
- Ved nedsatt nyrefunksjon kan relativ overdosering skje selv ved standard doseringsregime. Derfor må behandlende lege foreta en nøye vurdering hvor risikoen ved administrering veies mot forventet effekt. Det kan være nødvendig å ekskludere pasienter med nedsatt nyrefunksjon fra behandling med lepirudin. Infusjonshastigheten reduseres ved kjent eller antatt nyreinsuffisiens (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Det er ingen erfaring med Refludan hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon. Levercirrhose kan også påvirke renal utskillelse av lepirudin. Alvorlig leverskade (f.eks. levercirrhose) kan øke antikoagulasjonseffekten av lepirudin p.g.a koagulasjonsdefekter som er sekundære til en redusert dannelse av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer.
- Dannelse av anti-hirudin antistoffer er observert hos ca. 40 % av HIT type II pasientene og er blitt rapportert spesielt ved behandling med varighet over fem dager. Dette kan føre til økt antikoagulasjonseffekt av lepirudin, trolig forårsaket av nedsatt renal utskillelse av aktivt lepirudin-antihirudin komplekser. Det er derfor nødvendig med streng monitorering av aPTT også ved langvarig terapi. Det er ingen tegn på nøytralisering av lepirudin eller en allergisk reaksjon assosiert med positive antistofftest-resultater.
- Erfaring med kombinasjonsterapi med trombolytika hos pasienter med HIT type II er meget begrenset. Da risikoen for alvorlig blødning er betydelig i en slik situasjon, bør Refludan-dosen reduseres betraktelig. Optimalt doseregime for Refludan er under slike omstendigheter ikke kjent.
- Pediatrisk bruk: Sikkerhet og effektivitet hos barn er ikke klarlagt.
- Eldre: Eldre pasienter har en økt risiko for blødningskomplikasjoner ved behandling med antikoagulantia. Med hensyn til doseringen av lepirudin må man ta høyde for mulig nedsatt nyrefunksjon hos eldre. Ingen spesifikke dosejusteringer blir foretatt hos eldre pasienter. Dosejusteringer baseres på nyrefunksjon, vekt og aPTT (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Samtidig behandling med trombolytika (f.eks. rt-PA eller streptokinase) kan

- øke risiko for blødningskomplikasjoner
- betydelig forsterke effekten av Refludan på aPTT-forlengelse.

Samtidig behandling med kumarinderivater (vitamin K-antagonister) og legemidler som påvirker trombocyttfunksjonen kan også øke risikoen for blødning.

Samtidig behandling med

- hemmere av blodplateaggregasjonen andre enn acetylsalisylsyre, som tiklopidin eller klopido­grel,
- GpIIb/IIIa reseptorantagonister som eptifibatid, tirofiban eller abciximab,
- andre trombinhemmere som lavmolekylære hepariner er ikke blitt vurdert.

4.6 Graviditet og amming

Risiko ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt. I en standard studie på embryo- og føtaltoksisitet ble det sett redusert overlevelse hos avkom og mor.

Det er i dag ingen tilgjengelig informasjon omkring bruk av Refludan under amming.

Refludan skal derfor ikke gis til gravide og ammende.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Flesteparten av bivirkningene som ble opplevd av pasienter behandlet med Refludan var generelt forbundet med blødning (>1/10). Livstruende blødningstilfeller (inkludert intrakraniell blødning) hos pasienter med akutt koronarsyndrom som var inkludert i kliniske studier, ble rapportert mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $1/100$). Ved intensivt overvåkning etter markedsføring hos HIT type II, ble fatal blødning rapportert hos 1 % og intrakraniell blødning hos 0,2 % av pasientene

Bivirkninger rapporterte om Refludan er vist i tabellen nedenfor:

Svært vanlige (>1/10), Vanlige (>1/100, <1/10), Mindre vanlige (>1/1000 <1/100), Sjeldne (>1/10 000 <1/1000), Svært sjeldne (<1/10 000)		
Organklassesystem	Svært vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner
Karsykdommer	Anemi eller fall i hemoglobinnivå uten åpenbar blødningskilde Hematom Blødning fra punksjonssted Epistaxis Hematuri Gastrointestinal blødning Vaginal blødning Rektal blødning Pulmonal hemoragi Postoperativ hemothorax Hemopericardium Intrakraniell blødning	Hetetokter Sjokk inkludert fatalt sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste Stridor Dyspné
Hud- og underhudssykdommer		Allergiske hudreaksjoner (inkludert utslett) Pruritt Urtikaria Angioødem (inkludert: ødem i ansikt, tunge og larynks)
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet		Feber Kulderystelser Reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert smerte.

4.9 Overdosering

Ved overdose kan blødningsrisikoen øke.

Det er for tiden ingen spesiell antidot mot lepirudin tilgjengelig. Hvis livstruende blødning oppstår, og alt for høye plasmaverdier av lepirudin mistenkes, kan følgende anbefalinger følges:

- STOPP Refludan-tilførselen umiddelbart
- Bestem aPTT og andre koagulasjonsparametre som anses hensiktsmessige
- Bestem hemoglobin og forbered blodtransfusjon
- Følg aktuelle retningslinjer for sjokkbehandling.

Individuelle rapporter og *in-vitro* data antyder dessuten at bruk av enten hemofiltrasjon eller hemodialyse (med bruk av "high flux" dialysemembraner og med "cut-off point" på 50 000 Dalton) kan være til nytte i denne situasjonen.

Resultater fra studier på gris viste at tilførsel av von Willebrand faktor (vWF, 66 IE/kg kroppsvekt) reduserte blødningstiden merkbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotisk middel, - direkte trombinhemmer, ATC-kode: B01 AE02

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) er et rekombinant hirudinanalog fremstilt fra gjærceller. Polypeptidet består av 65 aminosyrer og har molekylvekt 6979.5 Dalton. Naturlig hirudin blir produsert i svært små mengder av blodiglen *Hirudo medicinalis* og er en familie av svært homologe iso-polypeptider.

Lepirudin er en høyspesifikk direkte trombinhemmer. Dets aktivitet måles i en kromogentest. En antitrombin-enhet (ATU) er den mengde hirudin som nøytraliserer en enhet av WHO preparat 89/588 av trombin. Den spesifikke aktiviteten av lepirudin er ca. 16 000 ATU/mg.

Virkningsmekanismen er uavhengig av antitrombin III. Trombocyttfaktor 4 hemmer ikke lepirudin. Ett molekyl hirudin bindes til ett molekyl trombin og blokkerer derved trombinets trombogene aktivitet.

Som resultat av dette påvirkes alle trombinavhengige koagulasjonstester, f.eks. øker aPTT-verdiene avhengig av dosen.

Den kliniske informasjonen om HIT type II i denne preparatomtalen baseres på data fra to prospektive studier som omfatter totalt 198 HIT type II pasienter behandlet med Refludan. Ved indikasjonen HIT type II med tromboembolisk sykdom (125 pasienter) var den totale dødeligheten i løpet av studieperioden ca. 9 % mens amputasjoner og nye tromboemboliske komplikasjoner ble sett hos henholdsvis 6 % og 10 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lepirudin ved intravenøs administrering passer godt med en tokompartimentmodell. Distribusjonen begrenses hovedsakelig til ekstracellulære væsker og har en initial halveringstid på ca. 10 minutter. Elimineringen følger førsteordens kinetikk og har en terminal halveringstid på omlag 1,3 timer hos unge friske frivillige.

Både utskillelse og metabolisme finner sted i nyrene og ca. 45 % av gitt dose kan påvises i urinen. Ca. 35 % av dosen utskilles i uforandret form.

Systemisk clearance for lepirudin minsker proporsjonalt med eksisterende glomerulær filtrasjonshastighet. Hos kvinnelige pasienter er systemisk clearance ca. 25 % lavere enn hos mannlige pasienter.

Hos eldre pasienter er systemisk clearance ca. 25 % lavere enn hos yngre pasienter. Alder alene forårsaker en reduksjon på 7 % av clearance fra 30 til 70 års alder. Hovedforskjellen i clearance mellom unge og eldre pasienter skyldes forskjeller i nyrefunksjonen. Hos pasienter med terminal nyreinsuffisiens ble det observert forlenget eliminasjonshalveringstid på ca. 2 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Ved endose- og flerdose toksisitetsstudier på mus, rotter og aper ble det sett bivirkninger som kan forventes ut fra en forsterket farmakodynamisk effekt av lepirudin. Hos aper oppsto retinale blødninger. Dessuten ble det hos rotter observert lett til moderat sinushistocytose i de regionale lymfeknutene og minskede hemosiderinopplagringer i milten. Antistoff mot hirudin, som ble observert hos flere av de behandlede apene, førte til en forlengelse av den terminale halveringstiden og en økning av den systemiske eksponeringen for lepirudin.

Mutagenisitet

Lepirudin var ikke mutagent eller klastogent i standardtester for slike effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Mannitol
- Natriumhydroksid q.s. til pH 7

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter oppløsning: brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass:

Fargeløst hetteglass (glass type I), forseglet med propp av bromobutylgummi, plast- og aluminiumlokk.

Pakninger:

- Pakninger med 1 hetteglass
- Pakninger med 10 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle anbefalinger

- Oppløsning og ytterligere fortynning skal foregå under sterile betingelser.
- Til oppløsning brukes vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- For ytterligere fortynning kan man bruke 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.
- For hurtig, fullstendig oppløsning: injiser 0,4 ml oppløsningsvæske i hetteglasset og ryst det forsiktig. Ved oppløsningen fåes en klar, fargeløs oppløsning vanligvis innen 3 minutter.
- Bruk ikke oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler.
- Den rekonstituerte oppløsningen må brukes umiddelbart.
- Det tilberedte preparatet varmes til romtemperatur før administrering.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Bare polypropylensprøyter skal brukes til injeksjon.

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml

Til intravenøs bolusinjeksjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml:

- Løs opp innholdet i ett hetteglass (20 mg lepirudin) med 0,4 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml oppnås ved overføring til en steril engangssprøyte (med en kapasitet på minst 5 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til et totalvolum på 4 ml.
- Den ferdige oppløsningen skal administreres i forhold til kroppsvekten (se pkt. 4.2).

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml

Til kontinuerlig intravenøs infusjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml:

- Løs opp innholdet i to hetteglass (20 mg lepirudin i hver) med 0,4 ml hver med vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml oppnås ved overføring av begge oppløsningene til en steril engangsinfusjonssprøyte (med en kapasitet på 50 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til et totalvolum på 20 ml.
- Infusjonshastigheten på infusjonspumpen innstilles i forhold til kroppsvekten (se pkt. 4.2).
- Infusjonssprøyten må byttes minst hver 12. time etter infusjonens første start.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMRE

EU/1/97/035/003/NO REFLUDAN - 20 mg - pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning – 1 hetteglass

EU/1/97/035/004/NO REFLUDAN - 20 mg - pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning – 10 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16-03-1999

Dato for siste fornyelse: 05-03-2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicinal product no longer authorised

1. LEGEMIDLETS NAVN

Refludan 50 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 mg lepirudin

(Lepirudin er et rekombinant DNA-produkt fremstilt ved hjelp av gjærceller)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til nesten hvitt lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikoagulasjonsbehandling hos voksne pasienter med heparin-indusert trombocytopeni (HIT) type II og samtidig tromboemboliske tilstander som krever parenteral antitrombotisk behandling.

Diagnosen bør være bekreftet ved HIPAA (heparin induced platelet activation assay) eller en annen tilsvarende test.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Refludan bør være initiert av en lege som har erfaring med koagulasjonsforstyrrelser.

Initial dosering

Antikoagulasjon hos voksne pasienter med HIT type II og tromboembolisk sykdom:

- 0,4 mg/kg kroppsvekt intravenøst som bolusdose
- etterfulgt av 0,15 mg/kg kroppsvekt/time som kontinuerlig intravenøs infusjon i 2 - 10 dager eller lenger ved klinisk behov.

Normalt avhenger dosen av pasientens kroppsvekt. Dette gjelder for kroppsvekt opp til 110 kg. For pasienter med kroppsvekt over 110 kg bør dosen ikke overstige dosen som er anbefalt for kroppsvekt på 110 kg (se også tabellene 2 og 3 nedenfor).

Overvåkning og justering av doseringsregimet for Refludan

Standard anbefalinger

Overvåkning:

- Vanligvis bør dosen (infusjonshastigheten) justeres etter aPTT (aktiv partiell tromboplastintid).
- Den første aPTT bestemmelsen bør gjøres 4 timer etter start av Refludan-behandlingen.
- aPTT bør bestemmes minst en gang daglig. Det kan være nødvendig med hyppigere bestemmelser hos f.eks. pasienter som har nedsatt nyrefunksjon eller økt blødningsrisiko.
- Målområdet (terapeutisk vindu) for aPTT:

- Ved bruk av ”Actin FS” eller ”Neothromtin” i automatiske koagulometre er målområdet for aPTT 1,5 til 3 ganger forlengelse av normal kontrollverdi.
- Ved bruk av andre reagenser bør øvre verdi for det terapeutiske vinduet for aPTT reduseres til 2,5 ganger forlengelse av normal kontrollverdi.
- For å oppnå spesifikke og eksakte aPTT-grenser, må laboratoriestyret/testreagensene som blir brukt kalibreres ved å tilsette 0,15 µg/ml lepirudin (nedre grense) og 1,5 µg/ml lepirudin (øvre grense) til standard humanplasma.

Dosejusteringer:

- Hver aPTT-verdi utenfor målområdet må kontrolleres med det samme før dosejusteringer blir gjort, med mindre det er klinisk nødvendig å reagere øyeblikkelig.
- Hvis kontrollert aPTT-verdi er over målområdet, bør infusjonen stoppes i to timer. Ved gjenstart bør infusjonshastigheten senkes med 50 % (ingen ekstra intravenøs bolus gis). aPTT bør måles igjen 4 timer senere.
- Hvis kontrollert aPTT-verdi er under målområdet, bør infusjonshastigheten økes med 20 %. aPTT bør måles igjen 4 timer senere.
- Generelt bør ikke en infusjonshastighet på 0,21 mg/kg/time overstiges uten at man kontrollerer om det finnes feil i koagulasjonssystemet som kan forhindre ett riktig aPTT svar.

Anbefalinger ved bruk hos pasienter som skal gå over til oral antikoagulasjon

Dersom en pasient skal gå over til kumarinderivater (vitamin K-antagonister) som oral antikoagulasjon etter Refludan-behandling, gjelder følgende: Kumarinderivater skal først initieres når platetallet er normalisert. Antatt vedlikeholdsdose bør startes uten belastningsdose. For å unngå protrombotiske effekter ved initiering av kumarin, skal parenteral antikoagulasjonsbehandling vedvare i 4-5 dager (for informasjon se pakningsvedlegg for oral antikoagulantia). Parenteral behandling kan seponeres når International Normalised Ratio (INR-verdien) stabiliseres innenfor det ønskede intervallet.

Anbefalinger ved bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da lepirudin så godt som fullstendig blir metabolisert og utskilt renalt (se også pkt. 5.2), bør pasientens nyrefunksjon vurderes før administrasjon. Ved nedsatt nyrefunksjon kan en relativ overdose skje selv ved standard doseringsregime. Derfor må bolusdosen og infusjonshastigheten reduseres ved kjent eller antatt nyreinsuffisiens (kreatininclearance under 60 ml/min eller kreatininverdier over 15 mg/l [133 µmol/l]).

Refludan var i kliniske utprøvinger ikke terapeutisk administrert til HIT type II pasienter med signifikant nedsatt nyrefunksjon. Følgende doseringsanbefalinger er basert på endosestudier hos et lite antall pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor er disse anbefalingene bare foreløpige.

Så sant det er mulig, bør dosejusteringer baseres på kreatininclearance-verdier målt med pålitelig metode (24 timers urinsamling). Ellers skal dosejusteringer baseres på kreatininverdien.

I alle tilfeller skal bolusdosen minskes til 0,2 mg/kg kroppsvekt.

Infusjonshastigheten må minskes som angitt i tabell 1. aPTT- kontroll i tillegg er obligatorisk.

Tabell 1: Reduksjon av infusjonshastighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Kreatinin-clearance [ml/min]	Kreatininverdi [mg/l (□mol/liter)]	Justert infusjonshastighet [% av opprinnelig dose]
45-60	16-20 (141-177)	50 %
30-44	21-30 (178-265)	30 %
15- 29	31-60 (266-530)	15 %
under 15*	over 60 (530)*	unngå eller STOPP infusjonen!*

- * Hos hemodialysepasienter eller ved akutt nyresvikt (kreatininclearance under 15 ml/min eller kreatininverdi over 60 mg/l [530 μ mol/l]), skal infusjon av Refludan unngås eller stoppes. Bare hvis aPTT-verdiene har falt under nedre terapeutisk grense (se Monitorering: målområde), kan ytterligere intravenøse bolusdoser på 0,1 mg/kg kroppsvekt overveies hver annen dag.

Administrasjonsmåte

Oppløs det frysetørrede pulveret som beskrevet under pkt. 6.6.

Initial intravenøs bolus:

Til intravenøs bolusinjeksjon, trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml. Intravenøs injeksjon må gis sakte.

Tabell 2: Eksempler på standard injeksjonsvolum i forhold til kroppsvekt

Kroppsvekt [kg]	Injeksjonsvolum [ml]	
	Dosering 0,4 mg/kg kroppsvekt	Dosering 0,2 mg/kg kroppsvekt
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

Intravenøs infusjon:

Til kontinuerlig intravenøs infusjon, trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml. Hastigheten på infusjonspumpen [ml per time] må settes i forhold til kroppsvekten.

Tabell 3: Eksempler på standard infusjonshastighet i forhold til kroppsvekt

Kroppsvekt [kg]	Infusjonshastighet [ml/time]	
	Dosering 0,15 mg/kg kroppsvekt/time	Dosering 0,1 mg/kg kroppsvekt/time
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 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor lepirudin, hirudiner eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)

Ved aktiv blødning eller blødningstendens anbefales det vanligvis ikke å administrere Refludan. Lege må nøye overveie risikoen ved administrering av Refludan mot forventet nytte, hvor legen tar høyde for mulige metoder for å kontrollere blødning.

Dette inkluderer spesielt følgende situasjoner med økt blødningsrisiko:

- Nylig punktering av store kar eller organbiopsi

- Anomali av kar eller organer
- Nylig gjennomgått cerebrovaskulær skade, slag, eller intracerebral kirurgi
- Alvorlig ukontrollert hypertensjon
- Bakteriell endokarditt
- Fremskreden nedsatt nyrefunksjon
- Hemoragisk diatese
- Nylig gjennomgått større operasjon
- Nylig blødning (f.eks. intrakraniell, gastrointestinell, intraokulær, lunge)
- Åpenbare tegn på blødning
- Nylig aktivt mavesår
- Alder >65 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Anafylaksi: Refludan kan føre til allergiske reaksjoner inkludert anafylaksi og sjokk (se pkt. 4.8). Det er rapportert om fatale anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som har blitt re-eksponert for Refludan ved annen gangs eller senere behandlinger. Alternative behandlinger må derfor vurderes før det tas beslutning om å re-eksponere pasienten for Refludan. Da disse reaksjonene er immunmedierte, kan pasienter som nylig har fått hirudin eller hirudinanaloger være mer risikoutsatte. Behandlingsstart med Refludan skal kun gjøres i tilfeller hvor medisinsk hjelp er lett tilgjengelig og hvor det finnes beredskap for behandling av anafylaktisk sjokk.
- Pasienter bør informeres om at de har blitt behandlet med Refludan.
- Ved nedsatt nyrefunksjon kan relativ overdosering skje selv ved standard doseringsregime. Derfor må behandlende lege foreta en nøye vurdering hvor risikoen ved administrering veies mot forventet effekt. Det kan være nødvendig å ekskludere pasienter med nedsatt nyrefunksjon fra behandling med lepirudin. Infusjonshastigheten reduseres ved kjent eller antatt nyreinsuffisiens (se pkt. 4.2 og 5.2).
- Det er ingen erfaring med Refludan hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon. Levercirrhose kan også påvirke renal utskillelse av lepirudin. Alvorlig leverskade (f.eks. levercirrhose) kan øke antikoagulasjonseffekten av lepirudin p.g.a koagulasjonsdefekter som er sekundære til en redusert dannelse av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer.
- Dannelse av anti-hirudin antistoffer er observert hos ca. 40 % av HIT type II pasientene. Og er blitt rapportert spesielt ved behandling med varighet over fem dager. Dette kan føre til økt antikoagulasjonseffekt av lepirudin, trolig forårsaket av nedsatt renal utskillelse av aktivt lepirudin-antihirudin komplekser. Det er derfor nødvendig med streng monitorering av aPTT også ved langvarig terapi. Det er ingen tegn på nøytralisering av lepirudin eller en allergisk reaksjon assosiert med positive antistofftest-resultater.
- Erfaring med kombinasjonsbehandling med trombolytika hos pasienter med HIT type II er meget begrenset. Da risikoen for alvorlig blødning er betydelig i en slik situasjon, bør Refludan-dosen reduseres betraktelig. Optimalt doseregime for Refludan er under slike omstendigheter ikke kjent.
- Pediatrisk bruk: Sikkerhet og effektivitet hos barn er ikke klarlagt.
- Eldre: Eldre pasienter har en økt risiko for blødningskomplikasjoner ved behandling med antikoagulantia. Med hensyn til doseringen av lepirudin må man ta høyde for mulig nedsatt nyrefunksjon hos eldre. Ingen spesifikke dosejusteringer blir foretatt hos eldre pasienter. Dosejusteringer baseres på nyrefunksjon, vekt og aPTT (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Samtidig behandling med trombolytika (f.eks. rt-PA eller streptokinase) kan

- øke risiko for blødningskomplikasjoner
- betydelig forsterke effekten av Refludan på aPTT-forlengelse.

Samtidig behandling med kumarinderivater (vitamin K-antagonister) og legemidler som påvirker trombocyttfunksjonen kan også øke risikoen for blødning.

Samtidig behandling med

- hemmere av blodplateaggregasjonen andre enn acetylsalisylsyre, som tiklopidin eller klopido­grel,
- GpIIb/IIIa reseptorantagonister som eptifibatid, tirofiban eller abciximab,
- andre trombinhemmere som lavmolekylære hepariner er ikke blitt vurdert.

4.6 Graviditet og amming

Risiko ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt. I en standard studie på embryo- og føtaltoksisitet ble det sett redusert overlevelse hos avkom og mor.

Det er i dag ingen tilgjengelig informasjon omkring bruk av Refludan under amming.

Refludan skal derfor ikke gis til gravide og ammende.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Flesteparten av bivirkningene som ble opplevd av pasienter som ble behandlet med Refludan var generelt forbundet med blødning ($>1/10$). Livstruende blødningstilfeller (inkludert intrakraniell blødning) ble rapportert mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $1/100$) hos pasienter med akutt koronarsyndrom inkludert i kliniske studier. Ved intensivt overvåkning etter markedsføring hos HIT type II, ble fatal blødning rapportert hos 1 % og intrakraniell blødning hos 0,2 % av pasientene

Bivirkninger rapporterte om Refludan er vist i tabellen nedenfor:

Svært vanlige ($>1/10$), Vanlige ($>1/100$, $<1/10$), Mindre vanlige ($>1/1000$ $<1/100$), Sjeldne ($>1/10\ 000$ $<1/1000$), Svært sjeldne ($<1/10\ 000$)		
Organklassesystem	Svært vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktiske/oide reaksjoner
Karsykdommer	Anemi eller fall i hemoglobinnivå uten åpenbar blødningskilde Hematom Blødning fra punktursted Epistaxis Hematuri Gastrointestinal blødning Vaginal blødning Rektal blødning Pulmonal hemoragi Postoperativ hemothorax Hemopericardium Intrakraniell blødning	Hetebølger Sjokk inkludert fatalt sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste Stridor Dyspné
Hud- og underhudssykdommer		Allergiske hudreaksjoner (inkludert utslett) Pruritt Urtikaria Angioødem (inkludert: ødem i ansikt, tunge og larynks)
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet		Feber Kulderystelser Reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert smerte.

4.9 Overdosering

Ved overdose kan blødningsrisikoen øke.

Det er for tiden ingen spesiell antidot mot lepirudin tilgjengelig. Hvis livstruende blødning oppstår, og alt for høye plasmaverdier av lepirudin mistenkes, kan følgende anbefalinger følges:

- STOPP Refludan-tilførselen umiddelbart
- Bestem aPTT og andre koagulasjonsparametre som anses hensiktsmessige
- Bestem hemoglobin og forbered blodtransfusjon
- Følg aktuelle retningslinjer for sjokkbehandling.

Individuelle rapporter og *in-vitro* data antyder dessuten at bruk av enten hemofiltrasjon eller hemodialyse (med bruk av "high flux" dialysemembraner og med "cut-off point" på 50 000 Dalton) kan være til nytte i denne situasjonen.

Resultater fra studier på gris viste at tilførsel av von Willebrand faktor (vWF, 66 IE/kg kroppsvekt) reduserte blødningstiden merkbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotisk middel – direkte thrombinhemmer, ATC-kode: B01AE02

Lepirudin ([Leu1,Thr2]-63-desulfohirudin) er et rekombinant hirudinanalogue fremstilt fra gjærceller. Polypeptidet består av 65 aminosyrer og har molekylvekt 6979.5 Dalton. Naturlig hirudin blir produsert i svært små mengder av blodiglen *Hirudo medicinalis* og er en familie av svært homologe iso-polypeptider.

Lepirudin er en høyspesifikk direkte trombinhemmer. Dets aktivitet måles i en kromogentest. En antitrombin-enhet (ATU) er den mengde hirudin som nøytraliserer en enhet av WHO preparat 89/588 av trombin. Den spesifikke aktiviteten av lepirudin er ca. 16 000 ATU/mg.

Virkningsmekanismen er uavhengig av antitrombin III. Trombocyttfaktor 4 hemmer ikke lepirudin. Ett molekyl hirudin bindes til ett molekyl trombin og blokkerer derved trombinets trombogene aktivitet.

Som resultat av dette påvirkes alle trombinavhengige koagulasjonstester, f.eks. øker aPTT-verdiene avhengig av dosen.

Den kliniske informasjonen om HIT type II i denne preparatomtalen baseres på data fra to prospektive studier som omfatter totalt 198 HIT type II pasienter behandlet med Refludan. Ved indikasjonen HIT

type II med tromboembolisk sykdom (125 pasienter) var den totale dødeligheten i løpet av studieperioden ca. 9 % mens amputasjoner og nye tromboemboliske komplikasjoner ble sett hos henholdsvis 6 % og 10 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lepirudin ved intravenøs administrering passer godt med en tokompartimentmodell. Distribusjonen begrenses hovedsakelig til ekstracellulære væsker og har en initial halveringstid på ca. 10 minutter. Elimineringen følger førsteordens kinetikk og har en terminal halveringstid på omlag 1,3 timer hos unge friske frivillige.

Både utskillelse og metabolisme finner sted i nyrene og ca. 45 % av gitt dose kan påvises i urinen. Ca. 35 % av dosen utskilles i uforandret form.

Systemisk clearance for lepirudin minsker proporsjonalt med eksisterende glomerulær filtrasjonshastighet. Hos kvinnelige pasienter er systemisk clearance ca. 25 % lavere enn hos mannlige pasienter.

Hos eldre pasienter er systemisk clearance ca. 25 % lavere enn hos yngre pasienter. Alder alene forårsaker en reduksjon på 7 % av clearance fra 30 til 70 års alder. Hovedforskjellen i clearance mellom unge og eldre pasienter skyldes forskjeller i nyrefunksjonen. Hos pasienter med terminal nyreinsuffisiens ble det observert forlenget eliminasjonshalveringstid på ca. 2 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Ved endose- og flerdose toksisitetsstudier på mus, rotter og aper ble det sett bivirkninger som kan forventes ut fra en forsterket farmakodynamisk effekt av lepirudin. Hos aper oppsto retinale blødninger. Dessuten ble det hos rotter observert lett til moderat sinushistocytose i de regionale lymfeknutene og minskede hemosiderinopplagring i milten. Antistoff mot hirudin, som ble observert hos flere av de behandlede apene, førte til en forlengelse av den terminale halveringstiden og en økning av den systemiske eksponeringen for lepirudin.

Mutagenisitet

Lepirudin var ikke mutagent eller klastogent i standardtester for slike effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

- Mannitol
- Natriumhydroksid q.s. til pH 7

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter oppløsning: brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Må ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass:

Fargeløst hetteglass (glass type I), forseglet med propp av bromobutylgummi, plast- og aluminiumlokk.

Pakninger:

- Pakninger med 1 hetteglass
- Pakninger med 10 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle anbefalinger

- Oppløsning og ytterligere fortynning skal foregå under sterile betingelser.
- Til oppløsning brukes vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- For ytterligere fortynning kan man bruke 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.
- For hurtig, fullstendig oppløsning; injiser 1 ml oppløsningsvæske i hetteglasset og ryst det forsiktig. Ved oppløsningen fåes en klar, fargeløs oppløsning vanligvis innen 3 minutter.
- Bruk ikke oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler.
- Den rekonstituerte oppløsningen må brukes umiddelbart.
- Det tilberedte preparatet varmes til romtemperatur før administrering.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Bare polypropylensprøyter skal brukes til injeksjon.

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml

Til intravenøs bolusinjeksjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml:

- Løs opp innholdet i ett hetteglass (50 mg lepirudin) med 1 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml oppnås ved overføring til en steril engangssprøyte (med en kapasitet på minst 10 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til et totalvolum på 10 ml.
- Den ferdige oppløsningen skal administreres i forhold til kroppsvekten (se pkt. 4.2).

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml

Til kontinuerlig intravenøs infusjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml:

- Løs opp innholdet i to hetteglass (50 mg lepirudin i hver) med 1 ml hver med vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjon på 2 mg/ml oppnås ved overføring av begge oppløsningene til en steril engangsinfusjonssprøyte (med en kapasitet på 50 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % mg/ml glukoseoppløsning til et totalvolum på 50 ml.
- Infusjonshastigheten på infusjonspumpen innstilles i forhold til kroppsvekten (se pkt. 4.2).
- Infusjonssprøyten må byttes minst hver 12. time etter infusjonens første start.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/97/035/001	REFLUDAN - 50 mg - pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning – 1 hetteglass
EU/1/97/035/002	REFLUDAN - 50 mg - pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning – 10 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13-03-1997

Dato for siste fornyelse: 05-03-2007

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicinal product no longer authorised

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG INNEHAVER AV
TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM
ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV
LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

A. MERKING

Medicinal product no longer authorised

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: 20 mg x 1 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Refludan 20 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning
lepirudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 20 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver for injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Intravenøs bruk.

Løs opp innholdet i ett hetteglass (20 mg lepirudin) med enten 0,4 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Videre fortynning er nødvendig før bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Den utblandede oppløsningen skal benyttes umiddelbart.
Bruk ikke Refludan hvis den utblandede oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

All ubrukt oppløsning må kasseres på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/003/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: 20 mg x 10 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Refludan 20 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

lepirudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 20 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 hetteglass med pulver for injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Intravenøs bruk.

Løs opp innholdet i ett hetteglass (20 mg lepirudin) med enten 0,4 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Videre fortynning er nødvendig før bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Den utblandede oppløsningen skal benyttes umiddelbart.

Bruk ikke Refludan hvis den utblandede oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

All ubrukt oppløsning må kasseres på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/97/035/004/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS: 20mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Refludan 20 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning
Lepirudin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP{MM/YYYY}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: 50 mg x 1 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

**Refludan 50 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning
lepirudin**

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 50 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver for injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Intravenøs bruk.

Løs opp innholdet i ett hetteglass (50 mg lepirudin) med enten 1 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Videre fortynning er nødvendig før bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Den utblandede oppløsningen skal benyttes umiddelbart.
Bruk ikke Refludan hvis den utblandede oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

All ubrukt oppløsning må kasseres på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/97/035/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: 50 mg x 10 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

**Refludan 50 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning
lepirudin**

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 50 mg lepirudin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 hetteglass med pulver for injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Intravenøs bruk.

Løs opp innholdet i ett hetteglass (50 mg lepirudin) med enten 1 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Videre fortynning er nødvendig før bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Den utblandede oppløsningen skal benyttes umiddelbart.

Bruk ikke Refludan hvis den utblandede oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

All ubrukt oppløsning må kasseres på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/97/035/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS: 50 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Refludan 50 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning
Lepirudin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP{MM/YYYY}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Medicinal product no longer authorised

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Refludan 20 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning Lepirudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Refludan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Refludan
3. Hvordan du bruker Refludan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Refludan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA REFLUDAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Refludan er et antitrombotisk middel.

Antitrombotiske midler er legemidler som brukes til å forhindre dannelse av blodpropper (trombose).

Refludan brukes til antikoagulasjonsbehandling hos voksne pasienter med heparin-indusert trombocytopeni (HIT) type II og tromboemboliske sykdommer som krever injeksjon av antitrombotiske legemidler. HIT type II er en sykdom som kan inntreffe etter at du har fått legemidler som inneholder heparin. Dette medfører at du kan få en bestemt type allergi mot heparin som kan føre til et altfor lavt nivå av blodplater og/eller dannelse av blodpropper (tromber) i dine blodårer.

Dette kan igjen føre til at blodpropper kan lagres i organer.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER REFLUDAN

Bruk ikke Refludan:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor lepirudin, hirudiner eller et av de andre innholdsstoffene i Refludan.
- dersom du er gravid eller ammer.

Vis forsiktighet ved bruk av Refludan:

Hvis du har en blødningstendens vil legen din veie risikoen ved administrering av Refludan mot forventet nytte. Fortell derfor legen din om du har eller har hatt følgende:

- Nylig punktering av store kar eller organer
- Uregelmessigheter i kar eller organer
- Nylig gjennomgått hjerneslag, ulykke, eller hjernekirurgi
- Høyt blodtrykk
- Betennelse i hjertets indre membran
- Alvorlig nyresykdom
- Forhøyet blødningstendens
- Nylig gjennomgått større operasjon
- Nylig blødning (f.eks. i hjerne, mage/tarm, øye, lunge)
- Åpenbare tegn på blødning

- Nylig aktivt mavesår
- Alder >65 år

Vennligst informer legen din om du har nedsatt nyrefunksjon eller levercirrhose (langt fremskreden leversykdom) slik at hun/han da kan redusere dosen.

Informér legen din dersom du noen gang tidligere har fått Refludan, hirudin eller hirudinanaloger.

Bruk av andre legemidler sammen med Refludan:

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legemidler som gis for å løse opp blodpropper eller tabletter som hindrer dannelsen av blodpropper (kumarinderivater) kan øke blødningsrisikoen om de gis samtidig.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Refludan skal ikke gis til gravide kvinner eller ammende mødre.

3. HVORDAN DU BRUKER REFLUDAN

Legen din vil bestemme og kontrollere doseringen og behandlingstiden med Refludan etter din kliniske tilstand, kroppsvekt, og visse laboratorieverdier.

Hvis du mener at virkningen av Refludan er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Når Refludan er oppløst i riktig oppløsningsmiddel skal det gis i en vene, ved injeksjon etterfulgt av infusjon.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Refludan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (minst 1 av 10 personer)

-Blødning

Rapporterte tilfeller av blødninger inkluderer: anemi eller fall i hemoglobinnivå uten åpenbar kilde til blødning, blåmerker, blødning fra injeksjonssteder, neseblødning, blod i urin, gastrointestinal blødning, vaginal blødning, blødning fra endetarm, blødning i lungene, blødning i brysthulen og rundt hjertet etter operasjon, blødning i hjernen.

Alvorlig blødning, spesielt blødning i hjernen, kan være livstruende. Ved intensivt bivirkningsovervåkning som er gjort hos pasienter med HIT type II etter markedsføringstidspunkt, ble fatal blødning rapportert hos 1 % hos av pasientene og intrakraniell blødning rapportert hos 0,2 % av pasientene. Alvorlig blødning kan gi mindre blodvolum, lavt blodtrykk, sjokk, og følger etter disse tilstandene.

Sjeldne (oppleves av færre enn 1 av 1000 personer)

- Allergiske hudreaksjoner (inklusive utslett), kløe, hetetokter, feber, frysninger.

- Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inklusive elveblest, pusteproblemer (f.eks. bestående av spasmer), hoste, hvesende og høy pustelyd, vannansamling i kroppen og i blodårene (inklusive: ødem i ansikt, tunge og strupen). I sjeldne tilfeller kan dette føre til sjokk og død.

- Reaksjon på injeksjonssted, inklusive smerte.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER REFLUDAN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Refludan etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og hetteglasset etter EXP.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

Bruk ikke Refludan hvis den utblandede oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

Etter oppløsning skal Refludan anvendes umiddelbart.

All ubrukt oppløsning må kasseres på forsvarlig måte.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Refludan

- Virkestoff er lepirudin, et rekombinant DNA-produkt fremstilt fra gjærceller.
- Hjelpetoffer er mannitol (E421) og natriumhydroksid til pH-justering.

Hvordan Refludan ser ut og innholdet i pakningen

Refludan er et hvitt pulver til oppløsning for injeksjon eller infusjon, og leveres i et hetteglass som inneholder 20 mg lepirudin. Refludan fås i pakninger på 1 eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret /European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Generelle anbefalinger

- Oppløsning og ytterligere fortynning skal foregå under sterile betingelser.
- Til oppløsning brukes vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- For ytterligere fortynning kan man bruke 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.
- For hurtig, fullstendig oppløsning; injiser 0,4 ml oppløsningsvæske i hetteglasset og ryst det forsiktig. Ved oppløsningen fås en klar, fargeløs oppløsning vanligvis innen 3 minutter.
- Bruk ikke oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler.
- Den rekonstituerte oppløsningen må brukes umiddelbart.
- Det tilberedte preparatet varmes til romtemperatur før administrering.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres på forsvarlig måte.
- Bare polypropylensprøyter skal brukes til injisering.

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml

Til intravenøs bolusinjeksjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml:

- Løs opp innholdet i ett hetteglass (20 mg lepirudin) med enten 0,4 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjonen på 5 mg/ml oppnås ved overføring til en steril engangssprøyte (med en kapasitet på minst 5 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til et totalvolum på 4 ml.
- Den ferdige oppløsningen skal administreres i forhold til kroppsvekten.

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml

Til kontinuerlig intravenøs infusjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml:

- Løs opp innholdet i to hetteglass (20 mg lepirudin i hvert) med 0,4 ml hver med vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjonen på 2 mg/ml oppnås ved overføring av begge oppløsningene til en steril engangsinfusjonssprøyte (med en kapasitet på 50 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til et totalvolum på 20 ml.
- Infusjonshastigheten på infusjonspumpen innstilles i forhold til kroppsvekten.
- Infusjonssprøyten må byttes minst hver 12. time etter infusjonens første start.

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN
Refludan 50 mg pulver til injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning
Lepirudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Refludan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Refludan
3. Hvordan du bruker Refludan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Refludan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA REFLUDAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Refludan er et antitrombotisk middel.

Antitrombotiske midler er legemidler som brukes til å forhindre dannelse av blodpropper (trombose).

Refludan brukes til antikoagulasjonsbehandling hos voksne pasienter med heparin-indusert trombocytopeni (HIT) type II og tromboemboliske sykdommer som krever injeksjon av antitrombotiske legemidler. HIT type II er en sykdom som kan inntreffe etter at du har fått legemidler som inneholder heparin. Dette medfører at du kan få en bestemt type allergi mot heparin som kan føre til et altfor lavt nivå av blodplater og/eller dannelse av blodpropper (tromber) i dine blodårer.

Dette kan igjen føre til at blodpropper kan lagres i organer.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER REFLUDAN

Bruk ikke Refludan:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor lepirudin, hirudiner eller et av de andre innholdsstoffene i Refludan.
- dersom du er gravid eller ammer.

Vis forsiktighet ved bruk av Refludan:

Hvis du har en blødningstendens vil legen din veie risikoen ved administrering av Refludan mot forventet nytte. Fortell derfor legen din om du har eller har hatt følgende:

- Nylig punktering av store kar eller organer
- Uregelmessigheter i kar eller organer
- Nylig gjennomgått hjerneslag, ulykke, eller hjernekirurgi
- Høyt blodtrykk
- Betennelse i hjertets indre membran
- Alvorlig nyresykdom
- Forhøyet blødningstendens
- Nylig gjennomgått større operasjon
- Nylig blødning (f.eks. i hjerne, mage/tarm, øye, lunge)
- Åpenbare tegn på blødning
- Nylig aktivt mavesår

— Alder >65 år

Vennligst informer legen din om du har nedsatt nyrefunksjon eller levercirrhose (langt fremskreden leversykdom) slik at hun/han da kan redusere dosen.

Informér legen din dersom du noen gang tidligere har fått Refludan, hirudin eller hirudinanaloger.

Bruk av andre legemidler sammen med Refludan:

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Legemidler som gis for å løse opp blodpropper eller tabletter som hindrer dannelsen av blodpropper (kumarinderivater) kan øke blødningsrisikoen om de gis samtidig.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Refludan skal ikke gis til gravide kvinner eller ammende mødre.

3. HVORDAN DU BRUKER REFLUDAN

Legen din vil bestemme og kontrollere doseringen og behandlingstiden med Refludan etter din kliniske tilstand, kroppsvekt, og visse laboratorieverdier.

Hvis du mener at virkningen av Refludan er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Når Refludan er oppløst i riktig oppløsningsmiddel skal det gis i en vene, ved injeksjon etterfulgt av infusjon.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Refludan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (minst 1 av 10 personer)

-Blødning

Rapporterte tilfeller av blødninger inkluderer: anemi eller fall i hemoglobinnivå uten åpenbar kilde til blødning, blåmerker, blødning fra injeksjonssteder, neseblødning, blod i urin, gastrointestinal blødning, vaginal blødning, blødning fra endetarm, blødning i lungene, blødning i brysthulen og rundt hjertet etter operasjon, blødning i hjernen.

Alvorlig blødning, spesielt blødning i hjernen, kan være livstruende. Ved intensivt bivirkningsovervåkning som er gjort hos pasienter med HIT type II etter markedsføringstidspunkt, ble fatal blødning rapportert hos 1 % av pasientene og intrakraniell blødning rapportert hos 0,2 % av pasientene. Alvorlig blødning kan gi mindre blodvolum, lavt blodtrykk, sjokk, og følger etter disse tilstandene.

Sjeldne (oppleves av færre enn 1 av 1000 personer)

- Allergiske hudreaksjoner (inklusive utslett), kløe, hetebølger, feber, frysninger.

- Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inklusive elveblest, pusteproblemer (f.eks. bestående av spasmer), hoste, hvesende og høy pustelyd, vannansamling i kroppen og i blodårene (inklusive: ødem i ansikt, tunge og strupen). I sjeldne tilfeller kan dette føre til sjokk og død.

- Reaksjon på injeksjonssted, inklusive smerte.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER REFLUDAN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Refludan etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og hetteglasset etter EXP.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen.

Bruk ikke Refludan hvis den utblandede oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

Etter oppløsning skal Refludan anvendes umiddelbart.

All ubrukt oppløsning må kasseres på forsvarlig måte.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Refludan

- Virkestoff er lepirudin, et rekombinant DNA-produkt fremstilt fra gjærceller.
- Hjelpesoffer er mannitol (E421) og natriumhydroksid til pH-justering.

Hvordan Refludan ser ut og innholdet i pakningen

Refludan er et hvitt pulver til oppløsning for injeksjon eller infusjon, og leveres i et hetteglass som inneholder 50 mg lepirudin. Refludan fås i pakninger på 1 eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Generelle anbefalinger

- Oppløsning og ytterligere fortynning skal foregå under sterile betingelser.
- Til oppløsning brukes vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- For ytterligere fortynning kan man bruke 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.
- For hurtig, fullstendig oppløsning; injiser 1 ml oppløsningsvæske i hetteglasset og ryst det forsiktig. Ved oppløsningen fås en klar, fargeløs oppløsning vanligvis innen 3 minutter.
- Bruk ikke oppløsninger som er uklare eller inneholder partikler.
- Den rekonstituerte oppløsningen må brukes umiddelbart.
- Det tilberedte preparatet varmes til romtemperatur før administrering.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres på forsvarlig måte.
- Bare polypropylensprøyter skal brukes til injisering.

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml

Til intravenøs bolusinjeksjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 5 mg/ml:

- Løs opp innholdet i ett hetteglass (50 mg lepirudin) med enten 1 ml vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjonen på 5 mg/ml oppnås ved overføring til en steril engangssprøyte (med en kapasitet på minst 10 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til et totalvolum på 10 ml.
- Den ferdige oppløsningen skal administreres i forhold til kroppsvekten.

Tillaging av en Refludan-oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml

Til kontinuerlig intravenøs infusjon trengs en oppløsning med en konsentrasjon på 2 mg/ml:

- Løs opp innholdet i to hetteglass (50 mg lepirudin i hvert) med 1 ml hver med vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.
- Sluttkonsentrasjonen på 2 mg/ml oppnås ved overføring av begge oppløsningene til en steril engangsinfusjonssprøyte (med en kapasitet på 50 ml) og tilsetning av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning til et totalvolum på 50 ml.
- Infusjonshastigheten på infusjonspumpen innstilles i forhold til kroppsvekten.
- Infusjonssprøyten må byttes minst hver 12. time etter infusjonens første start.