

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refludan 20 mg – Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 20 mg lepirudyny.

(Lepirudyna to produkt rekombinacji DNA uzyskiwany z komórek drożdży.)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały do prawie białego proszek liofilizowany.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przeciwzakrzepowe u dorosłych pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną (ang. heparin induced thrombocytopenia - HIT) oraz chorobą zakrzepowo-zatorową uzasadniającą pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe.

Rozpoznanie należy potwierdzić testem aktywacji płytek krwi wywoływanej heparyną (ang. heparin induced platelet activation assay – HIPAA) lub równorzędnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Refludan należy rozpocząć pod kierunkiem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu zaburzeń krzepliwości.

Początkowa dawka

Leczenie przeciwzakrzepowe u dorosłych pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną i chorobą zakrzepowo-zatorową:

- 0,4 mg/kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus),
- następnie 0,15 mg/kg masy ciała na godzinę w postaci ciągłego wlewu dożylnego przez 2-10 dni lub dłużej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta.

Dawka jest zwykle zależna od masy ciała pacjenta. Zależność ta ma zastosowanie u pacjentów o masie ciała do 110 kg. U pacjentów ważących ponad 110 kg nie należy zwiększać dawki (patrz również tabele 2 i 3).

Monitorowanie i zmiana schematu dawkowania preparatu Refludan

Zalecenia standardowe

Monitorowanie:

- Dawkę (szybkość wlewu) należy dostosować do czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT).

- Czas APTT należy określić po raz pierwszy 4 godziny po rozpoczęciu leczenia preparatem Refludan.
- Czas APTT należy monitorować co najmniej raz dziennie. Częstsza kontrola może być konieczna, na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.
- Zakres docelowy (okienko terapeutyczne) dla APTT:
 - Przy użyciu opcji „Actin FS” lub „Neothromtin” w automatycznych koagulometrach, docelowy zakres APTT jest 1,5- do 3-krotnie dłuższy niż normalna wartość kontrolna.
 - Dla innych odczynników górną wartość graniczną okienka terapeutycznego APTT należy zmniejszyć do 2,5-krotności normalnej wartości kontrolnej.
 - Aby uzyskać określone i dokładne wartości graniczne APTT, należy wykalibrować sprzęt laboratoryjny i odczynnik do badania, dodając do standaryzowanego osocza ludzkiego 0,15 µg/ml lepirudyny (dolna wartość graniczna) i 1,5 µg/ml lepirudyny (górna wartość graniczna).

Zmiana dawki:

- Każdy wynik APTT znajdujący się poza zakresem docelowym należy potwierdzić przed wyciągnięciem wniosków dotyczących zmiany dawki, chyba że istnieje kliniczne uzasadnienie podjęcia natychmiastowego działania.
- Jeśli potwierdzona wartość APTT znajduje się powyżej zakresu docelowego, wlew należy wstrzymać na dwie godziny. Przy wznowianiu wlewu jego szybkość należy zmniejszyć o 50%. Nie należy stosować dodatkowych bezpośrednich wstrzyknięć dożylnych (bolus). Po upływie 4 godzin należy ponownie oznaczyć wartość APTT.
- Jeśli potwierdzona wartość APTT znajduje się poniżej zakresu docelowego, szybkość wlewu należy zwiększyć o 20%. Po upływie 4 godzin należy ponownie ustalić wartość APTT.
- Nie należy przekraczać szybkości wlewu 0,21 mg/kg m.c. na godzinę bez kontroli pod kątem nieprawidłowości krzepnięcia, które mogą uniemożliwiać właściwą reakcję organizmu w zakresie wartości APTT.

Zalecenie dotyczące stosowania u pacjentów, u których zaplanowana jest zmiana na doustne leczenie przeciwzakrzepowe

Jeśli po leczeniu preparatem Refludan planuje się podawanie pacjentowi pochodnych kumaryny (antagoniści witaminy K) w ramach leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, zastosowanie ma następująca zasada: podawanie pochodnych kumaryny należy rozpocząć dopiero, gdy nastąpi normalizacja liczby płytek krwi. Docelową dawkę podtrzymującą należy podać bez dawki nasycającej. Aby nie dopuścić do działania prozakrzepowego przy rozpoczynaniu podawania kumaryny, należy kontynuować pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe przez 4 do 5 dni (informacje na ten temat przedstawiono w ulotce doustnego leku przeciwzakrzepowego). Podawanie pozajelitowe leku można przerwać, gdy wskaźnik INR (ang. International Normalized Ratio) ustabilizuje się w pożądanym zakresie docelowym.

Zalecenia dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Z uwagi na to, że lepirudyna jest prawie wyłącznie wydzielana i metabolizowana przez nerki (patrz również punkt 5.2), przed podaniem leku należy określić czynność nerek pacjenta. W przypadku zaburzenia czynności nerek może wystąpić względne przedawkowanie leku nawet przy standardowym schemacie dawkowania. Z tego względu dawkę bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) i szybkość wlewu należy zmniejszyć w przypadku stwierdzonej niewydolności nerek lub jej podejrzenia (klirens kreatyniny mniejszy niż 60 ml/min lub wartość kreatyniny większa niż 15 mg/l [133 µmol/l]).

W badaniach klinicznych Refludan nie był podawany pacjentom z małopłytkowością typu II wywołowaną heparyną ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecenia dotyczące dawkowania podano na podstawie badań pojedynczych dawek u małej liczby pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu przedstawione zalecenia mają charakter wyłącznie orientacyjny.

Jeśli to możliwe, dawki należy dostosować w zależności od wartości klirensu kreatyniny uzyskiwanych za pomocą wiarygodnej metody pomiaru (całodobowa zbiórka moczu). We wszystkich przypadkach zmiana dawki następuje na podstawie wartości kreatyniny.

W każdym przypadku dawkę bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) należy zmniejszyć do 0,2 mg/kg masy ciała.

Szybkość wlewu należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 1. Obowiązkowe jest dodatkowe monitorowanie wartości APTT.

Tabela 1: Zmniejszanie szybkości wlewu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny [ml/min]	Wartość kreatyniny [mg/l ($\mu\text{mol/l}$)]	Dostosowana szybkość wlewu [% dawki normalnej]
45 – 60	16 – 20 (141 – 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 – 265)	30 %
15 – 29	31 – 60 (266 – 530)	15 %
poniżej 15*	powyżej 60 (530)*	Unikać lub WSTRZYMAC wlew!*

* U pacjentów poddawanych hemodializie lub w przypadku ostrej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min lub wartość kreatyniny powyżej 60 mg/l [$530 \mu\text{mol/l}$]) należy unikać stosowania preparatu Recludan we wlewie lub wstrzymać wlew. Jedynie w przypadku, gdy wartości APTT spadną poniżej dolnej terapeutycznej wartości granicznej (patrz Monitorowanie: zakres docelowy), można rozważyć podanie w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 0,1 mg/kg masy ciała co drugi dzień.

Sposób podawania

Przygotować liofilizat zgodnie z procedurą opisaną w punkcie 6.6.

Początkowe bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne (bolus):

Do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) konieczny jest roztwór o stężeniu 5 mg/ml. Wstrzyknięcie dożylne należy wykonywać powoli.

Tabela 2: Przykłady standardowej objętości wstrzyknięcia w zależności od masy ciała pacjenta

Masa ciała [kg]	Objętość wstrzyknięcia [ml]	
	Dawka 0,4 mg/kg masy ciała	Dawka 0,2 mg/kg masy ciała
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

Wlew dożylny:

Do ciągłego wlewu dożylnego konieczny jest roztwór o stężeniu 2 mg/ml. Szybkość wlewu automatycznego perfuzora [ml/h] należy ustawić odpowiednio do masy ciała pacjenta.

Tabela 3: Przykłady standardowej szybkości wlewu w zależności od masy ciała pacjenta

Masa ciała [kg]	Szybkość wlewu [ml/h]	
	Dawka 0,15 mg/kg masy ciała/h	Dawka 0,1 mg/kg masy ciała/h
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥ 110	8,3	5,5

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na lepirudynę, hirudynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

W przypadku czynnego krwawienia lub tendencji do krwawień nie zaleca się podawania preparatu Refludan. Lekarz powinien starannie rozważyć ryzyko podania preparatu Refludan względem spodziewanych korzyści, uwzględniając możliwość podjęcia odpowiednich środków w celu kontroli krwawienia.

W szczególności obejmuje to następujące sytuacje zwiększające ryzyko krwawienia:

- niedawne nakłucie dużych naczyń lub biopsja z narządu,
- nieprawidłowości naczyń lub narządów,
- niedawno przebyty epizod naczyniowo-mózgowy, udar lub zabieg chirurgiczny mózgu,
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- bakteryjne zapalenie wsierdza,
- zaawansowane zaburzenie czynności nerek,
- skaza krwotoczna,
- niedawno przebyty większy zabieg chirurgiczny,
- niedawno przebyte krwawienie (np. wewnętrzne, z przewodu pokarmowego, śródgałkowe, w płucach),
- wyraźne objawy krwawienia,
- niedawno czynny wrzód trawienny,
- wiek powyżej 65 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Anafilaksja: Refludan może wywoływać reakcje alergiczne, w tym anafilaksję i wstrząs (patrz punkt 4.8). Odnotowano śmiertelne reakcje anafilaktyczne u pacjentów, u których zastosowano ponownie preparat Refludan w drugim lub kolejnym cyklu leczenia. Z tego względu przed podjęciem decyzji o ponownym użyciu preparatu Refludan u pacjenta należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Reakcje te są przekazywane przez układ odpornościowy, dlatego u pacjentów, którzy ostatnio mieli kontakt z hirudyną lub analogiem hirudyny, może być wyższe ryzyko stosowania leku. Leczenie preparatem Refludan należy rozpocząć wyłącznie w warunkach, w których jest łatwo dostępna pomoc medyczna oraz istnieje możliwość leczenia reakcji anafilaktycznych.
- Pacjentów należy poinformować, że podano im preparat Refludan.
- W przypadku zaburzenia czynności nerek może wystąpić względne przedawkowanie nawet przy standardowym schemacie dawkowania. Z tego względu lekarz prowadzący powinien starannie rozważyć ryzyko podania preparatu w stosunku do spodziewanych korzyści. Konieczne może być wykluczenie ze schematu leczenia lepirudyną pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Szybkość wlewu należy zmniejszyć w przypadku stwierdzonej niewydolności nerek lub jej podejrzenia (patrz punkt 4.2 i 5.2).

- Nie są dostępne doświadczenia dotyczące stosowania lepirudyny u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby. Marskość wątroby może również wpływać na wydalanie lepirudyny przez nerki.
Ciężkie schorzenie wątroby (np. marskość wątroby) może nasilać działanie przeciwzakrzepowe lepirudyny z powodu zaburzeń krzepnięcia, wtórnych do zmniejszonego wydzielania czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.
- Powstawanie przeciwciał przeciwko hirudynie zaobserwowano u około 40% pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną. Odnotowywano je w szczególności w okresie leczenia dłuższym niż pięć dni. Może to prowadzić do silniejszego działania przeciwzakrzepowego lepirudyny, być może z powodu opóźnionego eliminowania przez nerki aktywnych związków lepirudynowo-przeciwhirudynowych. Z tego powodu konieczne jest ściśle monitorowanie APTT również w trakcie dłuższego leczenia. Nie są dostępne żadne potwierdzone dane dotyczące neutralizacji lepirudyny lub reakcji alergicznej związanej z dodatnimi wynikami testów na obecność przeciwciał.
- Doświadczenia dotyczące jednoczesnego stosowania leków trombolitycznych u pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną są bardzo ograniczone. W tej sytuacji z uwagi na ryzyko poważnego krwawienia, dawkę preparatu Refludan należy znacznie zmniejszyć. Nie jest znany optymalny schemat dawkowania preparatu Refludan w tych okolicznościach.
- Stosowanie preparatu u dzieci: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci.
- Osoby starsze: U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych w czasie leczenia przeciwzakrzepowego. W odniesieniu do dawkowania lepirudyny u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć ryzyko zaburzenia czynności nerek. Nie są dostępne konkretne zalecenia w zakresie dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Dawkę dostosowuje się na podstawie czynności nerek, masy ciała pacjenta i wartości APTT (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych.

Jednoczesne stosowanie leków trombolitycznych (np. rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu rt-PA lub streptokinazy) może:

- zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych,
- znacznie wzmacniać wpływ preparatu Refludan na wydłużenie czasu APTT.

Jednoczesne leczenie pochodnymi kumaryny (antagonistami witaminy K) i lekami wpływającymi na czynność płytek krwi może również zwiększać ryzyko krwawienia.

Nie przeprowadzono oceny jednoczesnego stosowania z:

- lekami przeciwplatekcyjnymi innymi niż kwas acetylosalicylowy, takimi jak tyklopidyna lub kłopidogrel,
- antagonistami receptora GpIIb/IIIa, takimi jak eptifibatyd, tyrofiban lub abcyksymab,
- innymi inhibitorami trombiny, takimi jak heparyny drobnocząsteczkowe.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania preparatu Refludan u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. W standardowym badaniu klinicznym toksycznego działania na embrion i płód zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności młodych i matki.

Aktualnie nie są dostępne informacje dotyczące stosowania preparatu Refludan w czasie laktacji.

Z tego względu preparatu Refludan nie należy podawać kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych preparatem Refludan wiązała się z krwawieniem (>1 na 10 pacjentów). Krwawienia zagrażające życiu (w tym krwawienie wewnątrzczaszkowe) były zgłaszane niezbyt często (≥ 1 na 1000 pacjentów, do <1 na 100 pacjentów) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, włączonych do badań klinicznych. Podczas intensywnej obserwacji preparatu po wprowadzeniu go na rynek, w małopłytkowości typu II wywoływanej heparyną krwawienie kończące się zgonem odnotowano u 1%, a krwawienie wewnątrzczaszkowe u 0,2% pacjentów.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu preparatu Refludan przedstawiono w poniższej tabeli.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Bardzo częste (>1 na 10 pacjentów); częste (>1 na 100 pacjentów, <1 na 10 pacjentów); niezbyt częste (>1 na 1000 pacjentów <1 na 100 pacjentów); rzadkie (>1 na 10 000 pacjentów <1 na 1000 pacjentów); bardzo rzadkie (<1 na 10 000 pacjentów).		
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Rzadkie
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia naczyniowe	Niedokrwistość lub spadek stężenia hemoglobiny bez wyraźnego źródła krwawienia Krwiak Krwawienia z miejsc nakłucia Krwawienie z nosa Hematuria Krwawienie z przewodu pokarmowego Krwawienie z pochwy Krwawienie z odbytnicy Krwotok płucny Pooperacyjny krwiak opłucnej Krwiak osierdzia Krwawienie wewnątrzczaszkowe	Uderzenia gorąca Wstrząs, w tym wstrząs śmiertelny
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel Stridor (świst krtaniowy) Duszność
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej		Alergiczne reakcje skórne (w tym wysypka) Świąd Pokrzywka Obrzęk naczynioruchowy (w tym: obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk krtani)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka Dreszcze Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania może zwiększyć się ryzyko krwawienia.

Aktualnie nie jest dostępne żadne swoiste antidotum na lepirudynę. W przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu i podejrzenia obecności zbyt wysokich poziomów lepirudyny w osoczu należy zastosować się do następujących zaleceń:

- Natychmiast WSTRZYMAĆ podawanie preparatu Refludan.
- Określić czas APTT i inne parametry krzepliwości wedle potrzeb.
- Określić stężenie hemoglobiny i przygotować się do transfuzji krwi.
- Zastosować się do aktualnych wytycznych dotyczących sposobu postępowania w przypadku wstrząsu.

Ponadto doniesienia z poszczególnych przypadków i dane z badań *in vitro* sugerują, że w takiej sytuacji pomocna może być hemofiltracja lub hemodializa (przy użyciu błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności z punktem progowym masy cząsteczkowej 50 000 daltonów).

Wyniki badań na świniach wskazują, że zastosowanie czynnika von Willebranda (vWF, 66 j.m./kg masy ciała) znacznie skracało czas krwawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwzakrzepowy - bezpośredni inhibitor trombiny.
Kod ATC: B01AE02

Lepirudyna ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudyna) jest rekombinowaną hirudyną uzyskiwaną z komórek drożdży. Lepirudyna jest złożonym z 65 aminokwasów polipeptydem o masie cząsteczkowej 6979,5 daltona. Naturalna hirudyna jest wytwarzana w śladowych ilościach jako rodzina wysoce homologicznych izopolipeptydów przez pijawki lekarskie (*Hirudo medicinalis*).

Lepirudyna jest wysoce specyficznym bezpośrednim inhibitorem trombiny. Jej aktywność mierzy się w teście wytwarzania barwnika. Jedna jednostka antytrombiny (ang. anti-thrombin unit - ATU) odpowiada ilości hirudyny, która zobojętnia jedną jednostkę preparatu trombiny WHO 89/588. Aktywność właściwa lepirudyny wynosi około 16 000 ATU/mg.

Mechanizm działania lepirudyny jest niezależny od antytrombiny III. Czynniki płytkowe 4 nie hamuje działania lepirudyny. Jedna cząsteczka hirudyny wiąże się z jedną cząsteczką trombiny, w ten sposób blokując udział trombiny w tworzeniu zakrzepu.

W efekcie działanie leku jest obserwowane we wszystkich testach krzepnięcia zależnego od trombiny, np. wartości APTT zwiększają się wraz ze wzrostem dawki.

Informacje kliniczne dotyczące małopłytkowości typu II wywoływanej heparyną zawarte w niniejszej charakterystyce produktu leczniczego podano na podstawie danych z dwóch prospektywnych badań, obejmujących łącznie 198 pacjentów z małopłytkowością typu II wywołowaną heparyną leczonych preparatem Refludan. W przypadku małopłytkowości typu II wywoływanej heparyną z chorobą zakrzepowo-zatorową (125 pacjentów) ogólna śmiertelność w okresie badania wyniosła około 9%, podczas gdy amputacje i nowe powikłania zakrzepowo-zatorowe odnotowano odpowiednio u 6% i 10% pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lepirudyny po podaniu dożylnym dobrze opisuje model dwuprzędziałowy. Dystrybucja jest zasadniczo ograniczona do płynów pozakomórkowych i charakteryzuje się początkowym okresem półtrwania wynoszącym około 10 minut. Eliminacja leku przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu i charakteryzuje się okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym około 1,3 godziny u młodych zdrowych ochotników.

Zarówno wydalanie, jak i metabolizm odbywają się w nerkach, a około 45% podanej dawki jest wykrywane w moczu. Około 35% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej.

Usuwanie lepirudyny z ustroju zmniejsza się proporcjonalnie do szybkości przesączania kłębuszkowego. U kobiet usuwanie leku z ustroju jest około 25% wolniejsze niż u mężczyzn.

U pacjentów w podeszłym wieku usuwanie lepirudyny z ustroju jest około 25% wolniejsze niż u młodszych pacjentów. Sam wiek odpowiada za 7% zmniejszenie szybkości usuwania leku w wieku od 30 do 70 lat. Większa część różnicy w szybkości usuwania leku między młodymi i starszymi

pacjentami jest wynikiem zróżnicowania czynności nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zaobserwowano okresy półtrwania w końcowej fazie eliminacji dłuższe o około 2 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Badania toksyczności po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek na myszach, szczurach i małpach wykazały niepożądane reakcje, których można było się spodziewać ze względu na silne działanie lepirudyny. U małp wystąpiły krwawienia w siatkówce. Ponadto u szczurów zaobserwowano niewielką do umiarkowanej histiocytozę węzłów chłonnych w okolicy zatok przynosowych i zmniejszone odkładanie się hemosyderyny w śledzionie. Przeciwciała przeciw hirudynie, które pojawiły się u kilku z poddawanych leczeniu małp, prowadziły do wydłużenia okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i wzrostu ekspozycji organizmu na lepirudynę.

Mutagenność

Lepirudyna nie wykazywała mutagenności ani klastogenności w standardowych testach tego typu działania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Mannitol
- Sodu wodorotlenek w celu uzyskania pH 7

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

3 lata. Po przygotowaniu użyć bezzwłocznie.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z preparatem do wstrzyknięć:

Bezbarwna fiolka szklana (szkło typu I) z zatyczką do wlewu wykonaną z kauczuku bromobutyloвого, otwieraną plastikową zakrywką i zakrywką aluminiową.

Wielkości opakowań:

- Opakowanie z 1 fiolką
- Opakowanie z 10 fiolkami

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Zalecenia ogólne

- Rozpuszczenie i dalsze rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzić w warunkach sterylnych.

- Do rozpuszczenia należy użyć wody do wstrzyknięcia lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Do dalszego rozcieńczania odpowiedni jest roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- W celu szybkiego, całkowitego rozpuszczenia preparatu należy wstrzyknąć 0,4 ml rozcieńczalnika do fiolki podciśnieniowej i delikatnie wstrząsnąć. Po rozpuszczeniu uzyskuje się przezroczysty, bezbarwny roztwór zwykle w czasie krótszym niż 3 minuty.
- Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.
- Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.
- Przed podaniem preparat należy podgrzać do temperatury pokojowej.
- Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.
- Do wstrzyknięcia należy stosować wyłącznie strzykawki wykonane z polipropylenu.

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 5 mg/ml

Do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) konieczny jest roztwór o stężeniu 5 mg/ml:

- Rozpuścić zawartość jednej fiolki (20 mg lepirudyny) w 0,4 ml wody do wstrzyknięcia lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %).
- Ostateczne stężenie 5 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie roztworu do sterylnej strzykawki jednorazowego użytku (o pojemności co najmniej 5 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 4 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Uzyskany końcowy roztwór należy podawać w dawce odpowiedniej do masy ciała pacjenta (patrz 4.2).

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 2 mg/ml

Do ciągłej infuzji dożylniej konieczny jest roztwór o stężeniu 2 mg/ml:

- Rozpuścić dwie fiolki (każda zawiera po 20 mg lepirudyny). Zawartość jednej fiolki rozpuścić w 0,4 ml wody do wstrzyknięcia lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Ostateczne stężenie 2 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie obu roztworów do jednej sterylnej strzykawki perfuzyjnej jednorazowego użytku (o pojemności 50 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 20 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Szybkość wlewu automatycznego perfuzora należy ustawić odpowiednio do masy ciała pacjenta (patrz 4.2).
- Po rozpoczęciu wlewu strzykawkę perfuzyjną należy wymieniać co najmniej raz na 12 godzin.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/035/003	REFLUDAN - 20 mg - Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji - 1 fiolka
EU/1/97/035/004	REFLUDAN - 20 mg - Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji - 10 fiolek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13-03-1997

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05-03-2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refludan 50 mg – Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg lepirudyny.

(Lepirudyna to produkt rekombinacji DNA uzyskiwany z komórek drożdży.)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały do prawie białego proszek liofilizowany

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie przeciwzakrzepowe u dorosłych pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną (ang. heparin induced thrombocytopenia - HIT) oraz chorobą zakrzepowo-zatorową uzasadniającą pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe.

Rozpoznanie należy potwierdzić testem aktywacji płytek krwi wywoływanej heparyną (ang. heparin induced platelet activation assay – HIPAA) lub równorzędnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Refludan należy rozpocząć pod kierunkiem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu zaburzeń krzepliwości.

Początkowa dawka

Leczenie przeciwzakrzepowe u dorosłych pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną i chorobą zakrzepowo-zatorową:

- 0,4 mg / kg masy ciała w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus),
- następnie 0,15 mg / kg masy ciała na godzinę w postaci ciągłego wlewu dożylnego przez 2-10 dni lub dłużej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta.

Dawka jest zwykle zależna od masy ciała pacjenta. Zależność ta ma zastosowanie u pacjentów o masie ciała do 110 kg. U pacjentów ważących ponad 110 kg nie należy zwiększać dawki (patrz również tabele 2 i 3).

Monitorowanie i zmiana schematu dawkowania preparatu Refludan

Zalecenia standardowe

Monitorowanie:

- Dawkę (szybkość wlewu) należy dostosować do czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT).

- Czas APTT należy określić po raz pierwszy 4 godziny po rozpoczęciu leczenia preparatem Refludan.
- Czas APTT należy monitorować co najmniej raz dziennie. Częstsza kontrola może być konieczna na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.
- Zakres docelowy (okienko terapeutyczne) dla APTT:
 - Przy użyciu opcji „Actin FS” lub „Neothromtin” w automatycznych koagulometrach, docelowy zakres APTT jest 1,5- do 3-krotnie dłuższy niż normalna wartość kontrolna.
 - Dla innych odczynników górną wartość graniczną okienka terapeutycznego APTT należy zmniejszyć do 2,5-krotności normalnej wartości kontrolnej.
 - Aby uzyskać określone i dokładne wartości graniczne APTT, należy wykalibrować sprzęt laboratoryjny i odczynnik do badania, dodając do standaryzowanego osocza ludzkiego 0,15 µg/ml lepirudyny (dolna wartość graniczna) i 1,5 µg/ml lepirudyny (górna wartość graniczna).

Zmiana dawki:

- Każdy wynik APTT znajdujący się poza zakresem docelowym należy potwierdzić przed wyciągnięciem wniosków dotyczących zmiany dawki, chyba że istnieje kliniczne uzasadnienie podjęcia natychmiastowego działania.
- Jeśli potwierdzona wartość APTT znajduje się powyżej zakresu docelowego, wlew należy wstrzymać na dwie godziny. Przy wznowianiu wlewu jego szybkość należy zmniejszyć o 50%. Nie należy stosować dodatkowych bezpośrednich wstrzyknięć dożylnych (bolus). Po upływie 4 godzin należy ponownie oznaczyć wartość APTT.
- Jeśli potwierdzona wartość APTT znajduje się poniżej zakresu docelowego, szybkość wlewu należy zwiększyć o 20%. Po upływie 4 godzin należy ponownie ustalić wartość APTT.
- Nie należy przekraczać szybkości wlewu 0,21 mg/kg m.c. na godzinę bez kontroli pod kątem nieprawidłowości krzepnięcia, które mogą uniemożliwiać właściwą reakcję organizmu w zakresie wartości APTT.

Zalecenie dotyczące stosowania u pacjentów, u których zaplanowana jest zmiana na doustne leczenie przeciwzakrzepowe

Jeśli po leczeniu preparatem Refludan planuje się podawanie pacjentowi pochodnych kumaryny (antagoniści witaminy K) w ramach leczenia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, zastosowanie ma następująca zasada: podawanie pochodnych kumaryny należy rozpocząć dopiero, gdy nastąpi normalizacja liczby płytek krwi. Docelową dawkę podtrzymującą należy podać bez dawki nasycającej. Aby nie dopuścić do działania prozakrzepowego przy rozpoczynaniu podawania kumaryny, należy kontynuować pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe przez 4 do 5 dni (informacje na ten temat przedstawiono w ulotce doustnego leku przeciwzakrzepowego). Podawanie pozajelitowe leku można przerwać, gdy wskaźnik INR (ang. International Normalized Ratio) ustabilizuje się w pożądanym zakresie docelowym.

Zalecenia dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Z uwagi na to, że lepirudyna jest prawie wyłącznie wydzielana i metabolizowana przez nerki (patrz również punkt 5.2), przed podaniem leku należy określić czynność nerek pacjenta. W przypadku zaburzenia czynności nerek może wystąpić względne przedawkowanie leku nawet przy standardowym schemacie dawkowania. Z tego względu dawkę bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) i szybkość wlewu należy zmniejszyć w przypadku stwierdzonej niewydolności nerek lub jej podejrzenia (klirens kreatyniny mniejszy niż 60 ml/min lub wartość kreatyniny większa niż 15 mg/l [133 µmol/l]).

W badaniach klinicznych Refludan nie był podawany pacjentom z małopłytkowością typu II wywołowaną heparyną ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecenia dotyczące dawkowania podano na podstawie badań pojedynczych dawek u małej liczby pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu przedstawione zalecenia mają charakter wyłącznie orientacyjny.

Jeśli to możliwe, dawki należy dostosować w zależności od wartości klirensu kreatyniny uzyskiwanych za pomocą wiarygodnej metody pomiaru (całodobowa zbiórka moczu). We wszystkich przypadkach zmiana dawki następuje na podstawie wartości kreatyniny.

W każdym przypadku dawkę bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) należy zmniejszyć do 0,2 mg/kg masy ciała.

Szybkość wlewu należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 1. Obowiązkowe jest dodatkowe monitorowanie wartości APTT.

Tabela 1: Zmniejszanie szybkości wlewu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny [ml/min]	Wartość kreatyniny [mg/l ($\mu\text{mol/l}$)]	Dostosowana szybkość wlewu [% dawki normalnej]
45 – 60	16 – 20 (141 – 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 – 265)	30 %
15 – 29	31 – 60 (266 – 530)	15 %
poniżej 15*	powyżej 60 (530)*	Unikać lub WSTRZYMAC wlew!*

* U pacjentów poddawanych hemodializie lub w przypadku ostrej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min lub wartość kreatyniny powyżej 60 mg/l [530 $\mu\text{mol/l}$]) należy unikać stosowania preparatu Recludan we wlewie lub wstrzymać wlew. Jedynie w przypadku, gdy wartości APTT spadną poniżej dolnej terapeutycznej wartości granicznej (patrz Monitorowanie: zakres docelowy), można rozważyć podanie w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 0,1 mg/kg masy ciała co drugi dzień.

Sposób podawania

Przygotować liofilizat zgodnie z procedurą opisaną w punkcie 6.6.

Początkowe bezpośrednie wstrzyknięcie dożylne (bolus):

Do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) konieczny jest roztwór o stężeniu 5 mg/ml. Wstrzyknięcie dożylne należy wykonywać powoli.

Tabela 2: Przykłady standardowej objętości wstrzyknięcia w zależności od masy ciała pacjenta

Masa ciała [kg]	Objętość wstrzyknięcia [ml]	
	Dawka 0,4 mg/kg masy ciała	Dawka 0,2 mg/kg masy ciała
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

Wlew dożylny:

Do ciągłego wlewu dożylnego konieczny jest roztwór o stężeniu 2 mg/ml. Szybkość wlewu automatycznego perfuzora [ml/h] należy ustawić odpowiednio do masy ciała pacjenta.

Tabela 3: Przykłady standardowej szybkości wlewu w zależności od masy ciała pacjenta

Masa ciała [kg]	Szybkość wlewu [ml/h]	
	Dawka 0,15 mg/kg masy ciała/h	Dawka 0,1 mg/kg masy ciała/h
50	3,8	2,5
60	4,5	3,0
70	5,3	3,5
80	6,0	4,0
90	6,8	4,5
100	7,5	5,0
≥ 110	8,3	5,5

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na lepirudynę, hirudynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

W przypadku czynnego krwawienia lub tendencji do krwawień nie zaleca się podawania preparatu Refludan. Lekarz powinien starannie rozważyć ryzyko podania preparatu Refludan względem spodziewanych korzyści, uwzględniając możliwość podjęcia odpowiednich środków w celu kontroli krwawienia.

W szczególności obejmuje to następujące sytuacje zwiększające ryzyko krwawienia:

- niedawne nakłucie dużych naczyń lub biopsja z narządu,
- nieprawidłowości naczyń lub narządów,
- niedawno przebyty epizod naczyniowo-mózgowy, udar lub zabieg chirurgiczny mózgu,
- ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- bakteryjne zapalenie wsierdza,
- zaawansowane zaburzenie czynności nerek,
- skaza krwotoczna,
- niedawno przebyty większy zabieg chirurgiczny,
- niedawno przebyte krwawienie (np. wewnętrzne, z przewodu pokarmowego, śródgałkowe, w płucach),
- wyraźne objawy krwawienia,
- niedawno czynny wrzód trawienny,
- wiek powyżej 65 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Anafilaksja: Refludan może wywoływać reakcje alergiczne, w tym anafilaksję i wstrząs (patrz punkt 4.8). Odnotowano śmiertelne reakcje anafilaktyczne u pacjentów, u których zastosowano ponownie preparat Refludan w drugim lub kolejnym cyklu leczenia. Z tego względu przed podjęciem decyzji o ponownym użyciu preparatu Refludan u pacjenta należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Reakcje te są przekazywane przez układ odpornościowy, dlatego u pacjentów, którzy ostatnio mieli kontakt z hirudyną lub analogiem hirudyny, może być wyższe ryzyko stosowania leku. Leczenie preparatem Refludan należy rozpocząć wyłącznie w warunkach, w których jest łatwo dostępna pomoc medyczna oraz istnieje możliwość leczenia reakcji anafilaktycznych.
- Pacjentów należy poinformować, że podano im preparat Refludan.
- W przypadku zaburzenia czynności nerek może wystąpić względne przedawkowanie nawet przy standardowym schemacie dawkowania. Z tego względu lekarz prowadzący powinien starannie rozważyć ryzyko podania preparatu w stosunku do spodziewanych korzyści. Konieczne może być wykluczenie ze schematu leczenia lepirudyną pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Szybkość wlewu należy zmniejszyć w przypadku stwierdzonej niewydolności nerek lub jej podejrzenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

- Nie są dostępne doświadczenia dotyczące stosowania lepirudyny u pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności wątroby. Marskość wątroby może również wpływać na wydalanie lepirudyny przez nerki.
Ciężkie schorzenie wątroby (np. marskość wątroby) może nasilać działanie przeciwzakrzepowe lepirudyny z powodu zaburzeń krzepnięcia, wtórnych do zmniejszonego wydzielania czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.
- Powstawanie przeciwciał przeciwko hirudynie zaobserwowano u około 40% pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną. Odnotowywano je w szczególności w okresie leczenia dłuższym niż pięć dni. Może to prowadzić do silniejszego działania przeciwzakrzepowego lepirudyny, być może z powodu opóźnionego eliminowania przez nerki aktywnych związków lepirudynowo-przeciwhirudynowych. Z tego powodu konieczne jest ściśle monitorowanie APTT również w trakcie dłuższego leczenia. Nie są dostępne żadne potwierdzone dane dotyczące neutralizacji lepirudyny lub reakcji alergicznej związanej z dodatnimi wynikami testów na obecność przeciwciał.
- Doświadczenia dotyczące jednoczesnego stosowania leków trombolitycznych u pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną są bardzo ograniczone. W tej sytuacji z uwagi na ryzyko poważnego krwawienia, dawkę preparatu Refludan należy znacznie zmniejszyć. Nie jest znany optymalny schemat dawkowania preparatu Refludan w tych okolicznościach.
- Stosowanie preparatu u dzieci: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci.
- Osoby starsze: U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych w czasie leczenia przeciwzakrzepowego. W odniesieniu do dawkowania lepirudyny u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć ryzyko zaburzenia czynności nerek. Nie są dostępne konkretne zalecenia w zakresie dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Dawkę dostosowuje się na podstawie czynności nerek, masy ciała pacjenta i wartości APTT (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych.

Jednoczesne stosowanie leków trombolitycznych (np. rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu rt-PA lub streptokinazy) może:

- zwiększać ryzyko powikłań krwotocznych,
- znacznie wzmacniać wpływ preparatu Refludan na wydłużenie czasu APTT.

Jednoczesne leczenie pochodnymi kumaryny (antagonistami witaminy K) i lekami wpływającymi na czynność płytek krwi może również zwiększać ryzyko krwawienia.

Nie przeprowadzono oceny jednoczesnego stosowania z:

- lekami przeciwplatekcyjnymi innymi niż kwas acetylosalicylowy, takimi jak tyklopidyna lub kłopidogrel,
- antagonistami receptora GpIIb/IIIa, takimi jak eptifibatyd, tyrofiban lub abcyksymab,
- innymi inhibitorami trombiny, takimi jak heparyny drobnocząsteczkowe.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania preparatu Refludan u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. W standardowym badaniu klinicznym toksycznego działania na embrion i płód zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności młodych i matki.

Aktualnie nie są dostępne informacje dotyczące stosowania preparatu Refludan w czasie laktacji.

Z tego względu preparatu Refludan nie należy podawać kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych preparatem Refludan wiązała się z krwawieniem (>1 na 10 pacjentów). Krwawienia zagrażające życiu (w tym krwawienie wewnątrzczaszkowe) były zgłaszane niezbyt często (≥ 1 na 1000 pacjentów, do <1 na 100 pacjentów) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym włączonych do badań klinicznych. Podczas intensywnej obserwacji preparatu po wprowadzeniu go na rynek, w małopłytkowości typu II wywoływanej heparyną krwawienie kończące się zgonem odnotowano u 1%, a krwawienie wewnątrzczaszkowe u 0,2% pacjentów.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu preparatu Refludan przedstawiono w poniższej tabeli.

Bardzo częste (>1 na 10 pacjentów); częste (>1 na 100 pacjentów, <1 na 10 pacjentów); niezbyt częste (>1 na 1000 pacjentów <1 na 100 pacjentów); rzadkie (>1 na 10 000 pacjentów <1 na 1000 pacjentów); bardzo rzadkie (<1 na 10000 pacjentów)		
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Rzadkie
Zaburzenia naczyniowe		Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia układu krążenia	Niedokrwistość lub spadek stężenia hemoglobiny bez wyraźnego źródła krwawienia Krwiak Krwawienia z miejsc nakłucia Krwawienie z nosa Hematuria Krwawienie z przewodu pokarmowego Krwawienie z pochwy Krwawienie z odbytnicy Krwotok płucny Pooperacyjny krwiak opłucnej Krwiak osierdzia Krwawienie wewnątrzczaszkowe	Uderzenia gorąca Wstrząs, w tym wstrząs śmiertelny
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel Stridor (świst krtaniowy) Duszność
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej		Alergiczne reakcje skórne (w tym wysypka) Świąd Pokrzywka Obrzęk naczynioruchowy (w tym: obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk krtani)
Zaburzenia ogólne i warunki stany w miejscu podania		Gorączka Dreszcze Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania może zwiększyć się ryzyko krwawienia.

Aktualnie nie jest dostępne żadne swoiste antidotum na lepirudynę. W przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu i podejrzenia obecności zbyt wysokich poziomów lepirudyny w osoczu należy zastosować się do następujących zaleceń:

- Natychmiast WSTRZYMAĆ podawanie preparatu Refludan.
- Określić czas APTT i inne parametry krzepliwości wedle potrzeb.
- Określić stężenie hemoglobiny i przygotować się do transfuzji krwi.
- Zastosować się do aktualnych wytycznych dotyczących sposobu postępowania w przypadku wstrząsu.

Ponadto doniesienia z poszczególnych przypadków i dane z badań *in vitro* sugerują, że w takiej sytuacji pomocna może być hemofiltracja lub hemodializa (przy użyciu błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności z punktem progowym masy cząsteczkowej 50 000 daltonów).

Wyniki badań na świniach wskazują, że zastosowanie czynnika von Willebranda (vWF, 66 j.m./kg masy ciała) znacznie skracało czas krwawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lekprzeciwzakrzepowy - bezpośredni inhibitor trombiny. Kod ATC: B01AE02

Lepirudyna ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudyna) jest rekombinowaną hirudyną uzyskiwaną z komórek drożdży. Lepirudyna jest złożonym z 65 aminokwasów polipeptydem o masie cząsteczkowej 6979,5 daltona. Naturalna hirudyna jest wytwarzana w śladowych ilościach jako rodzina wysoce homologicznych izopolipeptydów przez pijawki lekarskie (*Hirudo medicinalis*).

Lepirudyna jest wysoce specyficznym bezpośrednim inhibitorem trombiny. Jej aktywność mierzy się w teście wytwarzania barwnika. Jedna jednostka antytrombiny (ang. anti-thrombin unit - ATU) odpowiada ilości hirudyny, która zobojeźnia jedną jednostkę preparatu trombiny WHO 89/588. Aktywność właściwa lepirudyny wynosi około 16 000 ATU/mg.

Mechanizm działania lepirudyny jest niezależny od antytrombiny III. Czynniki płytkowy 4 nie hamuje działania lepirudyny. Jedna cząsteczka hirudyny wiąże się z jedną cząsteczką trombiny, w ten sposób blokując udział trombiny w tworzeniu zakrzepu.

W efekcie działanie leku jest obserwowane we wszystkich testach krzepnięcia zależnego od trombiny, np. wartości APTT zwiększają się wraz ze wzrostem dawki.

Informacje kliniczne dotyczące małopłytkowości typu II wywoływanej heparyną zawarte w niniejszej charakterystyce produktu leczniczego podano na podstawie danych z dwóch prospektywnych badań, obejmujących łącznie 198 pacjentów z małopłytkowością typu II wywoływaną heparyną leczonych preparatem Refludan. W przypadku małopłytkowości typu II wywoływanej heparyną z chorobą zakrzepowo-zatorową (125 pacjentów) ogólna śmiertelność w okresie badania wyniosła około 9%, podczas gdy amputacje i nowe powikłania zakrzepowo-zatorowe odnotowano odpowiednio u 6% i 10% pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lepirudyny po podaniu dożylnym dobrze opisuje model dwuprzędziałowy. Dystrybucja jest zasadniczo ograniczona do płynów pozakomórkowych i charakteryzuje się początkowym okresem półtrwania wynoszącym około 10 minut. Eliminacja leku

przebiega zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu i charakteryzuje się okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym około 1,3 godziny u młodych zdrowych ochotników.

Zarówno wydalanie, jak i metabolizm odbywają się w nerkach, a około 45% podanej dawki jest wykrywane w moczu. Około 35% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej.

Usuwanie lepirudyny z ustroju zmniejsza się proporcjonalnie do tempa szybkości przesączania kłębuszkowego. U kobiet usuwanie leku z ustroju jest około 25% wolniejsze niż u mężczyzn.

U pacjentów w podeszłym wieku usuwanie lepirudyny z ustroju jest około 25% wolniejsze niż u młodszych pacjentów. Sam wiek odpowiada za 7% zmniejszenie szybkości usuwania leku w wieku od 30 do 70 lat. Większa część różnicy w szybkości usuwania leku między młodymi i starszymi pacjentami jest wynikiem zróżnicowania czynności nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zaobserwowano okresy półtrwania w końcowej fazie eliminacji dłuższe o około 2 dni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Badania toksyczności po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek na myszach, szczurach i małpach wykazały niepożądane reakcje, których można było się spodziewać ze względu na silne działanie lepirudyny. U małp wystąpiły krwawienia w siatkówce. Ponadto u szczurów zaobserwowano niewielką do umiarkowanej histiocytozę węzłów chłonnych w okolicy zatok przynosowych i zmniejszone odkładanie się hemosyderyny w śledzionie. Przeciwciała przeciw hirudynie, które pojawiły się u kilku z poddawanych leczeniu małp, prowadziły do wydłużenia okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji i wzrostu ekspozycji organizmu na lepirudynę.

Mutagenność

Lepirudyna nie wykazywała mutagenności ani klastogenności w standardowych testach tego typu działania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Mannitol
- Sodu wodorotlenek w celu uzyskania pH 7

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

3 lata. Po przygotowaniu użyć bezzwłocznie.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z preparatem do wstrzyknięć:

Bezbarwna fiolka szklana (szkło typu I) z zatyczką do wlewu wykonaną z kauczuku bromobutyłowego, otwieraną plastikową zakrywką i zakrywką aluminiową.

Wielkości opakowań:

- Opakowanie z 1 fiolką
- Opakowanie z 10 fiolkami

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Zalecenia ogólne

- Rozpuszczenie i dalsze rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzić w warunkach sterylnych.
- Do rozpuszczenia należy użyć wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Do dalszego rozcieńczania odpowiedni jest roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- W celu szybkiego, całkowitego rozpuszczenia preparatu należy wstrzyknąć 1 ml rozcieńczalnika do fiolki podciśnieniowej i delikatnie wstrząsnąć. Po rozpuszczeniu uzyskuje się przezroczysty, bezbarwny roztwór zwykle w czasie krótszym niż 3 minuty.
- Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.
- Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.
- Przed podaniem preparat należy podgrzać do temperatury pokojowej.
- Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.
- Do wstrzyknięcia należy stosować wyłącznie strzykawki wykonane z polipropylenu.

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 5 mg/ml

Do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) konieczny jest roztwór o stężeniu 5 mg/ml:

- Rozpuścić zawartość jednej fiolki (50 mg lepirudyny) w 1 ml wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %).
- Ostateczne stężenie 5 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie roztworu do sterylnej strzykawki jednorazowego użytku (o pojemności co najmniej 10 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 10 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Uzyskany końcowy roztwór należy podawać w dawce odpowiedniej do masy ciała pacjenta (patrz 4.2).

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 2 mg/ml

Do ciągłej infuzji dożylnej konieczny jest roztwór o stężeniu 2 mg/ml:

- Rozpuścić dwie fiolki (każda zawiera po 50 mg lepirudyny). Zawartość jednej fiolki rozpuścić w 1 ml wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Ostateczne stężenie 2 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie obu roztworów do jednej sterylnej strzykawki perfuzyjnej jednorazowego użytku (o pojemności 50 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 50 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Szybkość wlewu automatycznego perfuzora należy ustawić odpowiednio do masy ciała pacjenta (patrz 4.2).
- Po rozpoczęciu wlewu strzykawkę perfuzyjną należy wymieniać co najmniej raz na 12 godzin.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/035/001 REFLUDAN - 50 mg - Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji - 1 fiolka

EU/1/97/035/002

REFLUDAN - 50 mg - Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
lub infuzji - 10 fiolek

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13-03-1997

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05-03-2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nie dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 20 mg x 1 fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refludan 20 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Lepirudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 20 mg lepirudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: mannitol, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Rozpuścić jedną fiolkę (20 mg lepirudyny) w 0,4 ml wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %). Przed użyciem konieczne jest dalsze rozcieńczenie. Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.

Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezaużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/035/003

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 20 mg x 10 fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refludan 20 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Lepirudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiołka zawiera 20 mg lepirudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: mannitol, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 fiołka proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Rozpuścić jedną fiołkę (20 mg lepirudyny) w 0,4 ml wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %). Przed użyciem konieczne jest dalsze rozcieńczenie. Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.

Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/035/004

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI: 20 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Refludan 20 mg – Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Lepirudyna

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 50 mg x 1 fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refludan 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Lepirudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 50 mg lepirudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: mannitol, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Rozpuścić jedną fiolkę (50 mg lepirudyny) w 1 ml wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %). Przed użyciem konieczne jest dalsze rozcieńczenie. Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.

Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/035/001

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE: 50 mg x 10 fiolek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Refludan 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji
Lepirudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiołka zawiera 50 mg lepirudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: mannitol, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 fiołka proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Rozpuścić jedną fiołkę (50 mg lepirudyny) w 1 ml wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %). Przed użyciem konieczne jest dalsze rozcieńczenie. Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.

Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/97/035/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydaje się na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI: 50 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Refludan 50 mg – Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Lepirudyna

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dla pacjenta.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Refludan 20 mg – Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji **Lepirudyna**

Należy dokładnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Refludan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Refludan
3. Jak stosować Refludan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Refludan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST REFLUDAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Refludan jest lekiem przeciwzakrzepowym.

Leki przeciwzakrzepowe to preparaty zapobiegające powstawaniu skrzepów krwi (zakrzepicy).

Refludan jest stosowany w leczeniu przeciwzakrzepowym u dorosłych pacjentów z małopłytkowością typu II wywołowaną heparyną i chorobą zakrzepowo-zatorową wymagającą podania leków przeciwzakrzepowych we wstrzyknięciach. Małopłytkowość typu II wywołwana heparyną jest chorobą, która może wystąpić po podaniu leków zawierających heparynę. Stanowi ona swego rodzaju uczulenie na heparynę. Małopłytkowość wywołwana heparyną może prowadzić do zbyt małej liczby płytek krwi i (lub) skrzepów w naczyniach krwionośnych (zakrzepica).

Ponadto może powodować odkładanie się skrzepów w narządach.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU REFLUDAN

Kiedy nie stosować leku Refludan:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na lepirudynę, hirudynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Refludan,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując Refludan:

W przypadku tendencji do krwawień lekarz rozważy ryzyko podania leku Refludan do korzyści jego zastosowania. Z tego względu należy poinformować lekarza o (występującym aktualnie lub w przeszłości):

- niedawnym nakłuciu dużych naczyń lub narządów,
- nieprawidłowości naczyń lub narządów,
- niedawno przeżytym udarze, wypadku lub zabiegu chirurgicznym mózgu,
- wysokim ciśnieniu krwi,
- zapaleniu wewnętrznej błony serca,
- zaawansowanej chorobie nerek,

- zwiększonej tendencji do krwawienia,
- niedawno przeżytym dużym zabiegu chirurgicznym,
- niedawnym krwawieniu (np. w mózgu, żołądku lub jelitach, gałce ocznej, płucu),
- wyraźnych objawach krwawienia,
- niedawno czynnym wrzodzie trawiennym,
- wieku powyżej 65 lat.

Lekarza należy również poinformować o niewydolności nerek lub marskości wątroby (zaawansowana choroba wątroby), gdyż wtedy lekarz zmniejszy dawkę leku.

Ponadto należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent otrzymywał preparat Refludan, hirudynę lub analog hirudyny.

Stosowanie leku Refludan z innymi lekami:

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Leki podawane w celu rozpuszczenia skrzepów lub tabletki zapobiegające powstawaniu skrzepów (pochodne kumaryny) mogą zwiększać ryzyko krwawienia, jeśli są przyjmowane jednocześnie.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Preparatu Refludan nie należy podawać kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

3. JAK STOSOWAĆ REFLUDAN

Lekarz ustali i będzie kontrolował dawkę i czas trwania leczenia lekiem Refludan odpowiednio do stanu klinicznego i masy ciała pacjenta oraz wyników odpowiednich badań laboratoryjnych.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Refludan jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Po rozpuszczeniu w odpowiednim rozpuszczalniku Refludan zostanie podany dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie w infuzji.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Refludan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Krwawienia

Zgłaszane zdarzenia związane z krwawieniami: niedokrwistość lub spadek stężenia hemoglobiny bez wyraźnego źródła krwawienia, posiniaczenie, krwawienia z miejsc nakłucia, krwawienie z nosa, obecność krwi w moczu, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z pochwy, krwawienie z odbytnicy, krwotok płucny, krwawienie w przestrzeni klatki piersiowej oraz wokół serca po zabiegu chirurgicznym, krwawienie do mózgu.

Silne krwawienie, a w szczególności krwawienie wewnątrzczaszkowe, może doprowadzić do zgonu. Podczas intensywnej obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek u pacjentów z małopłytkowością typu II wywołowaną heparyną krwawienie kończące się zgonem odnotowano u 1% pacjentów, a krwawienie wewnątrzczaszkowe u 0,2% pacjentów. Silne krwawienie może prowadzić do zmniejszenia objętości krążącej krwi, niskiego ciśnienia tętniczego krwi, wstrząsu i klinicznych następstw tych objawów.

Rzadkie (występujące rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Alergiczne reakcje skórne (w tym wysypka), swędzenie, uderzenia gorąca, gorączka, dreszcze.

- Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, w tym pokrzywka, trudności w oddychaniu (np. związane ze skurczami), kaszel, ostry dźwięk podczas oddychania, gromadzenie się wody w organizmie i w wewnętrznej ścianie naczyń (w tym: obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk gardła). W ciężkich przypadkach objawy te mogą prowadzić do wstrząsu i zgonu.
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK REFLUDAN

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku Refludan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i fiolce.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Nie stosować preparatu Refludan, jeśli rozpuszczony roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Rozpuszczony roztwór preparatu Refludan należy użyć bezzwłocznie.

Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Refludan

Substancją czynną leku jest lepirudyna, produkt rekombinacji DNA uzyskiwany z komórek drożdży.

Inne składniki leku to mannitol (E421) i wodorotlenek sodu do regulacji pH.

Jak wygląda Refludan i co zawiera opakowanie

Refludan to biały proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji dostarczany w fiolce zawierającej 20 mg lepirudyny. Refludan jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----
Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja przygotowania leku do stosowania:

Zalecenia ogólne

- Rozpuszczenie i dalsze rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzić w warunkach sterylnych.
- Do rozpuszczenia należy użyć wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Do dalszego rozcieńczania odpowiedni jest roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- W celu szybkiego, całkowitego rozpuszczenia preparatu należy wstrzyknąć 0,4 ml rozcieńczalnika do fiolki podciśnieniowej i delikatnie wstrząsnąć. Po rozpuszczeniu uzyskuje się przezroczysty, bezbarwny roztwór zwykle w czasie krótszym niż 3 minuty.
- Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.
- Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.
- Przed podaniem preparat należy podgrzać do temperatury pokojowej.
- Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.
- Do wstrzyknięcia należy stosować wyłącznie strzykawki wykonane z polipropylenu.

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 5 mg/ml

Do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) konieczny jest roztwór o stężeniu 5 mg/ml:

- Rozpuścić zawartość jednej fiolki (20 mg lepirudyny) w 0,4 ml wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Ostateczne stężenie 5 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie roztworu do sterylnej strzykawki jednorazowego użytku (o pojemności co najmniej 5 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 4 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Uzyskany końcowy roztwór należy podawać w dawce odpowiedniej do masy ciała pacjenta.

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 2 mg/ml

Do ciągłej infuzji dożylniej konieczny jest roztwór o stężeniu 2 mg/ml:

- Rozpuścić dwie fiolki (każda zawiera po 20 mg lepirudyny). Zawartość jednej fiolki rozpuścić w 0,4 ml wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Ostateczne stężenie 2 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie obu roztworów do jednej sterylnej strzykawki perfuzyjnej jednorazowego użytku (o pojemności 50 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 20 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Szybkość wlewu automatycznego perfuzora należy ustawić odpowiednio do masy ciała pacjenta.
- Po rozpoczęciu wlewu strzykawkę perfuzyjną należy wymieniać co najmniej raz na 12 godzin.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Refludan 50 mg – Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji **Lepirudyna**

Należy dokładnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Refludan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Refludan
3. Jak stosować Refludan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Refludan
6. Inne informacje

1. CO TO JEST REFLUDAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Refludan jest lekiem przeciwzakrzepowym.

Leki przeciwzakrzepowe to preparaty zapobiegające powstawaniu skrzepów krwi (zakrzepicy).

Refludan jest stosowany w leczeniu przeciwzakrzepowym u dorosłych pacjentów z małopłytkowością typu II wywołowaną heparyną i chorobą zakrzepowo-zatorową wymagającą podania leków przeciwzakrzepowych we wstrzyknięciach. Małopłytkowość typu II wywołwana heparyną jest chorobą, która może wystąpić po podaniu leków zawierających heparynę. Stanowi ona swego rodzaju uczulenie na heparynę. Małopłytkowość wywołwana heparyną może prowadzić do zbyt małej liczby płytek krwi i (lub) skrzepów w naczyniach krwionośnych (zakrzepica). Ponadto może powodować odkładanie się skrzepów w narządach

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU REFLUDAN

Nie Kiedy nie stosować leku Refludan:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na lepirudynę, hirudyny lub którykolwiek z pozostałych składników leku Refludan,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując Refludan:

W przypadku tendencji do krwawień lekarz rozważy ryzyko podania leku Refludan do korzyści jego zastosowania. Z tego względu należy poinformować lekarza o (występującym aktualnie lub w przeszłości):

- niedawnym nakłuciu dużych naczyń lub narządów,
- nieprawidłowości naczyń lub narządów,
- niedawno przeżytym udarze, wypadku lub zabiegu chirurgicznym mózgu,
- wysokim ciśnieniu krwi,
- zapaleniu wewnętrznej błony serca,
- zaawansowanej chorobie nerek,
- zwiększonej tendencji do krwawienia,
- niedawno przeżytym dużym zabiegu chirurgicznym,

- niedawnym krwawieniu (np. w mózgu, żołądku lub jelitach, gałce ocznej, płucu),
- wyraźnych objawach krwawienia,
- niedawno czynnym wrzodzie trawiennym,
- wieku powyżej 65 lat.

Lekarza należy również poinformować o niewydolności nerek lub marskości wątroby (zaawansowana choroba wątroby), gdyż wtedy lekarz zmniejszy dawkę leku.

Ponadto należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent otrzymywał preparat Refludan, hirudynę lub analog hirudyny.

Stosowanie leku Refludan z innymi lekami:

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Leki podawane w celu rozpuszczenia skrzepów lub tabletki zapobiegające powstawaniu skrzepów (kumaryny) mogą zwiększać ryzyko krwawienia, jeśli są przyjmowane jednocześnie.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Preparatu Refludan nie należy podawać kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

3. JAK STOSOWAĆ REFLUDAN

Lekarz ustali i będzie kontrolował dawkę i czas trwania leczenia lekiem Refludan odpowiednio do stanu klinicznego i masy ciała pacjenta oraz wyników odpowiednich badań laboratoryjnych.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Refludan jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Po rozpuszczeniu w odpowiednim rozpuszczalniku Refludan zostanie podany dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie w infuzji.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Refludan może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste (występujące częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Krwawienia

Zgłaszane zdarzenia związane z krwawieniami: niedokrwistość lub spadek stężenia hemoglobiny bez wyraźnego źródła krwawienia, posiniaczenie, krwawienia z miejsc nakłucia, krwawienie z nosa, obecność krwi w moczu, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z pochwy, krwawienie z odbytnicy, krwotok płucny, krwawienie w przestrzeni klatki piersiowej oraz wokół serca po zabiegu chirurgicznym, krwawienie do mózgu.

Silne krwawienie, a w szczególności krwawienie wewnątrzczaszkowe, może doprowadzić do zgonu.

Podczas intensywnej obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek u pacjentów z małopłytkowością typu II wywołaną heparyną krwawienie kończące się zgonem odnotowano u 1% pacjentów, a krwawienie wewnątrzczaszkowe u 0,2% pacjentów. Silne krwawienie może prowadzić do zmniejszenia objętości krążącej krwi, niskiego ciśnienia tętniczego krwi, wstrząsu i klinicznych następstw tych objawów.

Rzadkie (występujące rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Alergiczne reakcje skórne (w tym wysypka), swędzenie, uderzenia gorąca, gorączka, dreszcze.

- Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, w tym pokrzywka, trudności w oddychaniu (np. związane ze skurczami), kaszel, ostry dźwięk podczas oddychania, gromadzenie się wody w

organizmie i w wewnętrznej ścianie naczyń (w tym: obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk gardła). W ciężkich przypadkach objawy te mogą prowadzić do wstrząsu i zgonu.
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK REFLUDAN

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku Refludan po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i fiolce.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Nie stosować preparatu Refludan, jeśli rozpuszczony roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Rozpuszczony roztwór preparatu Refludan należy użyć bezzwłocznie.

Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Refludan

Substancją czynną leku jest lepirudyna, produkt rekombinacji DNA uzyskiwany z komórek drożdży.

Inne składniki leku to mannitol (E421) i wodorotlenek sodu do regulacji pH.

Jak wygląda Refludan i co zawiera opakowanie

Refludan to biały proszek do przygotowania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji dostarczany w fiolce zawierającej 20 mg lepirudyny. Refludan jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 10 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----
Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja przygotowania leku do stosowania:

Zalecenia ogólne

- Rozpuszczenie i dalsze rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzić w warunkach sterylnych.
- Do rozpuszczenia należy użyć wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Do dalszego rozcieńczania odpowiedni jest roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- W celu szybkiego, całkowitego rozpuszczenia preparatu należy wstrzyknąć 1 ml rozcieńczalnika do fiolki podciśnieniowej i delikatnie wstrząsnąć. Po rozpuszczeniu uzyskuje się przezroczysty, bezbarwny roztwór zwykle w czasie krótszym niż 3 minuty.
- Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają nierozpuszczone cząstki stałe.
- Sporządzony roztwór należy podać bezzwłocznie.
- Przed podaniem preparat należy podgrzać do temperatury pokojowej.
- Niezużyty roztwór należy w odpowiedni sposób usunąć.
- Do wstrzyknięcia należy stosować wyłącznie strzykawki wykonane z polipropylenu.

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 5 mg/ml

Do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) konieczny jest roztwór o stężeniu 5 mg/ml:

- Rozpuścić zawartość jednej fiolki (50 mg lepirudyny) w 1 ml wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Ostateczne stężenie 5 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie roztworu do sterylnej strzykawki jednorazowego użytku (o pojemności co najmniej 10 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 10 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Uzyskany końcowy roztwór należy podawać w dawce odpowiedniej do masy ciała pacjenta.

Przygotowanie roztworu preparatu Refludan o stężeniu 2 mg/ml

Do ciągłej infuzji dożylny konieczny jest roztwór o stężeniu 2 mg/ml:

- Rozpuścić dwie fiolki (każda zawiera po 50 mg lepirudyny). Zawartość jednej fiolki rozpuścić w 1 ml wody do wstrzyknięć lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
- Ostateczne stężenie 2 mg/ml uzyskuje się poprzez przeniesienie obu roztworów do jednej sterylnej strzykawki perfuzyjnej jednorazowego użytku (o pojemności 50 ml) i dalsze rozcieńczenie do całkowitej objętości 50 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% glukozy.
- Szybkość infuzji automatycznego perfuzora należy ustawić odpowiednio do masy ciała pacjenta.
- Po rozpoczęciu infuzji strzykawkę perfuzyjną należy wymieniać co najmniej raz na 12 godzin.