

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refludan 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține lepirudină 20 mg.

(Lepirudina este o substanță obținută prin tehnologia ADN-ului recombinant, derivat din celule de drojdie)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere liofilizată, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament anticoagulant la pacienții adulți cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II și boală tromboembolică care necesită tratament antitrombotic parenteral.

Diagnosticul trebuie confirmat prin testul de activare plachetară indusă de heparină (TAPIH) sau un test echivalent.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Refludan trebuie inițiat sub îndrumarea unui medic cu experiență în tulburările de coagulare.

Doza inițială

Anticoagulare la pacienții adulți cu TIH de tip II și boală tromboembolică:

- 0,4 mg/kg, administrată intravenos *in-bolus*
- urmată de 0,15 mg/kg și oră, administrată în perfuzie continuă, timp de 2-10 zile sau mai mult, dacă situația clinică o solicită.

În mod normal, doza depinde de greutatea pacientului. Acest lucru este valabil pentru o greutate de până la 110 kg. La pacienții cu greutate mai mare de 110 kg, doza nu trebuie să depășească valoarea echivalentă greutății de 110 kg (vezi și tabelele 2 și 3 de mai jos).

Monitorizarea și modificarea regimului de dozaj al Refludan

Recomandări standard:

Monitorizare:

- În general, ajustarea dozei (vitezei de perfuzie) trebuie să se facă în funcție de timpul parțial de tromboplastină activată, aPTT.

- Prima determinare a aPTT trebuie să se facă la 4 ore după începerea tratamentului cu Refludan.
- Valoarea aPTT trebuie monitorizată cel puțin o dată pe zi. Este posibil să fie necesare determinări mai frecvente, de exemplu la pacienții cu insuficiență renală sau cu risc crescut de hemoragie.
- Intervalul țintă (fereastra terapeutică) pentru aPTT:
 - Utilizând "Actin FS" sau "Neothromtin" pe coagulometre automate, intervalul țintă pentru aPTT este reprezentat de o prelungire de 1,5 ori până la de 3 ori valoarea normală de referință.
 - Utilizând alte substanțe, limita superioară a ferestrei terapeutice pentru aPTT trebuie redusă la o prelungire de numai 2,5 ori valoarea normală de referință.
 - Pentru a obține limite specifice și exacte pentru aPTT, echipamentele de laborator/reactivii utilizați trebuie calibrați prin marcarea plasmei umane standardizate cu 0,15 µg/ml lepirudină (limita inferioară) și 1,5 µg/ml lepirudină (limita superioară).

Modificări de doză:

- Orice valoare a aPTT aflată în afara intervalului țintă trebuie imediat confirmată înainte de a trage orice concluzii cu privire la modificările dozei, cu excepția cazului în care starea clinică impune o reacție imediată.
- În cazul în care valoarea confirmată a aPTT se află deasupra intervalului țintă, perfuzia trebuie întreruptă pentru două ore. La reluarea perfuziei, viteza acesteia trebuie scăzută cu 50% (nu mai trebuie administrate alte doze intravenoase *in bolus*). Valoarea aPTT trebuie determinată din nou după 4 ore.
- În cazul în care valoarea confirmată a aPTT se află sub intervalul țintă, viteza perfuziei trebuie crescută cu 20%. Valoarea aPTT trebuie determinată din nou după 4 ore.
- În general, viteza perfuziei nu trebuie să depășească 0,21 mg/kg și oră fără a se verifica prezența unor anomalii de coagulare care ar putea împiedica un răspuns aPTT corespunzător.

Recomandări pentru utilizarea la pacienții la care se intenționează trecerea pe tratament anticoagulant oral

În cazul în care se intenționează trecerea unui pacient pe derivați de cumarină (antagoniști de vitamina K) ca tratament anticoagulant oral după tratamentul cu Refludan, trebuie să se aplice următoarea procedură: Tratamentul cu derivați de cumarină trebuie inițiat numai după normalizarea numărului de plachete sanguine. Trebuie să se înceapă cu doza de menținere dorită, fără doză de încărcare. Pentru a evita efectele protrombotice la inițierea cumarinei, continuați administrarea tratamentului anticoagulant parenteral timp de 4 sau 5 zile (citiți prospectul anticoagulantului, pentru mai multe informații). Administrarea anticoagulantului parenteral poate fi întreruptă atunci când valoarea INR-ului se stabilizează în intervalul dorit.

Recomandări pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Deoarece lepirudina se excretă și se metabolizează aproape în exclusivitate la nivel renal (vezi și pct. 5.2), trebuie să se aibă în vedere starea funcției renale a pacientului, înainte de administrare. În caz de insuficiență renală, poate apărea un supradozaj relativ chiar și în condițiile unui regim de dozaj standard. Prin urmare, doza *in bolus* și viteza de perfuzie trebuie reduse în caz de insuficiență renală cunoscută sau suspectată (valoarea clearance-ului creatininei sub 60 ml/min sau valoarea creatininei mai mare de 15 mg/l [133 µmol/l]).

În studiile clinice, Refludan nu a fost administrat în scopuri terapeutice la pacienții cu TIH de tip II cu un grad semnificativ de insuficiență renală. Recomandările de dozaj de mai jos se bazează pe studii cu doză unică, efectuate pe un număr mic de pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, aceste recomandări au caracter experimental.

Atunci când este posibil, ajustările dozei trebuie să se bazeze pe valorile clearance-ului creatininei, obținute printr-o metodă fiabilă (mostre din urina pe 24 de ore). În toate celelalte cazuri, ajustările dozei se bazează pe valoarea creatininei.

Cu toate acestea, doza *in bolus* trebuie redusă la 0,2 mg/kg.

Reducerea vitezei de perfuzie trebuie efectuată în conformitate cu datele din tabelul 1. Este obligatorie monitorizarea suplimentară a aPTT.

Tabelul 1: Reducerea vitezei de perfuzie la pacienții cu insuficiență renală.

Clearance-ul creatininei [ml/min]	Valoarea creatininei [mg/l (μmol/l)]	Valoarea ajustată a vitezei de perfuzie [% din doza originală]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
sub 15*	peste 60 (530)*	evitați sau ÎNTRERUPEȚI perfuzia!*

* La pacienții hemodializați sau în caz de insuficiență renală acută (clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min sau valoarea creatininei mai mare de 60 mg/l [530 μmol/l]), perfuzia cu Refludan trebuie evitată sau întreruptă. Numai în cazul în care valorile aPTT au coborât sub limita terapeutică inferioară (vezi Monitorizare: interval țintă), poate fi luată în considerare administrarea *in bolus* a unor doze de 0,1 mg/kg, la fiecare două zile.

Mod de administrare

Reconstituiți liofilizatului așa cum este descris la pct. 6.6.

Bolus intravenos inițial:

Pentru injecția intravenoasă *in bolus*, este necesară o soluție cu o concentrație de 5 mg/ml.

Injecția intravenoasă trebuie efectuată lent.

Tabelul 2: Exemple de volum standard al injecției, în funcție de greutate.

Greutatea [kg]	Volumul injecției [ml]	
	Doză 0,4 mg/kg	Doză 0,2 mg/kg
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

Perfuzia intravenoasă:

Pentru perfuzia intravenoasă continuă, este necesară o soluție cu o concentrație de 2 mg/ml.

Viteza automatului de perfuzie [ml pe oră] trebuie stabilită în funcție de greutate.

Tabelul 3: Exemple de viteze standard ale perfuziei, în funcție de greutate.

Greutatea [kg]	Viteza perfuziei [ml/h]	
	Doză 0,15 mg/kg și oră	Doză 0,1 mg/kg și oră
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 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la lepirudină sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6)

În cazul în care există o hemoragie activă sau o tendință la hemoragie, în general nu se recomandă administrarea de Recludan. Medicul trebuie să evalueze cu atenție riscurile administrării Recludan față de beneficiile anticipate, luând în considerare posibile măsuri pentru controlul hemoragiei.

Acest aspect privește cu precădere următoarele situații cu risc crescut de hemoragie:

- Puncționarea recentă a unui vas mare sau o biopsie de organ
- Anomalii ale vaselor sanguine sau organelor
- Accident vascular cerebral sau intervenție chirurgicală intracerebrală de dată recentă
- Hipertensiune arterială severă necontrolată
- Endocardită bacteriană
- Insuficiență renală în stadiu avansat
- Diateză hemoragică
- Intervenție chirurgicală majoră, de dată recentă
- Hemoragie recentă (de exemplu intracraniană, gastro-intestinală, intraoculară, pulmonară)
- Semne evidente de hemoragie
- Ulcer peptic activ, de dată recentă
- Vârsta > 65 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Anafilaxie: Recludan poate determina reacții alergice, inclusiv anafilaxie și șoc (vezi pct. 4.8). La pacienții re-expuși la tratamentul cu Recludan în cadrul celui de-al doilea ciclu de tratament sau ulterior, au fost raportate reacții anafilactice letale. De aceea, trebuie avute în vedere opțiuni de tratament alternativ înainte de a lua decizia de a re-expune pacientul la Recludan. Întrucât aceste reacții sunt mediate imun, pacienții care au fost anterior expuși la hirudină sau un analog de hirudină pot prezenta un risc crescut. Inițierea tratamentului cu Recludan trebuie să se facă numai în spații unde asistența medicală este rapid disponibilă și unde pot fi tratate reacțiile anafilactice.
- Pacienții trebuie informați că au primit Recludan.
- În caz de insuficiență renală, poate apărea un supradozaj relativ chiar și în condițiile unui regim de dozaj standard. De aceea, medicul curant trebuie să evalueze cu atenție riscul pe care îl implică administrarea, față de beneficiul anticipat al acesteia. Este posibil să apară necesitatea întreruperii tratamentului cu lepirudină la pacienții cu insuficiență renală. Viteza de perfuzie trebuie redusă în caz de insuficiență renală, cunoscută sau suspectată (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- Nu există experiență cu privire la utilizarea lepirudinei la pacienții cu un grad semnificativ de insuficiență renală. De asemenea, ciroza hepatică poate afecta excreția renală a lepirudinei. Afectarea hepatică severă (de exemplu ciroza hepatică) poate crește efectul anticoagulant al

lepirudinei, datorită deficitelor de coagulare secundare scăderii sintezei factorilor de coagulare dependenți de vitamina K.

- Formarea de anticorpi anti-hirudină a fost observată la aproximativ 40% dintre pacienții cu TIH de tip II și a fost raportată în special ca fiind asociată cu o perioadă de tratament mai mare de cinci zile. Aceasta poate duce la potențarea efectului anticoagulant al lepirudinei, posibil datorită întârzierii eliminării renale a complexelor lepirudină activă – antihirudină. De aceea, o monitorizare strictă a aPTT este necesară și în cazul tratamentului de lungă durată. Nu a fost găsită nici o dovadă de neutralizare a lepirudinei sau de reacție alergică asociată cu rezultate pozitive ale testului pentru anticorpi.
- Experiența cu privire la terapia asociată cu medicamente trombolitice la pacienții cu TIH de tip II este foarte limitată. Întrucât riscul de hemoragie severă este considerabil în această situație, doza de Refludan trebuie redusă în mod substanțial. În aceste circumstanțe, regimul optim de dozaj pentru Refludan nu este stabilit.
- Utilizare la copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți nu a fost stabilită.
- Vârstnici: Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de complicații de tip hemoragic, cu anticoagulare. În funcție de doza de lepirudină, trebuie luat în considerare potențialul de insuficiență renală la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Ajustările dozei se fac pe baza stării funcției renale, greutății și aPTT (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Tratamentul concomitent cu trombolitice (de exemplu rt-PA sau streptokinază) poate

- crește riscul de complicații hemoragice
- potența semnificativ efectul Refludan în ceea ce privește prelungirea aPTT.

Tratamentul concomitent cu derivați de cumarină (antagoniști de vitamină K) și cu medicamente care afectează funcția plachetară poate, de asemenea, crește riscul de sângerare.

Utilizarea concomitentă cu

- medicamente antiplachetare altele decât acidul acetilsalicilic, cum sunt ticlopidina sau clopidogrelul,
- antagoniști ai receptorilor GpIIb/IIIa, cum sunt eptifibatida, tirofibanul sau abciximabul,
- alți inhibitori de trombina cum sunt heparinele cu greutate moleculară mică nu au fost evaluate.

4.6 Sarcina și alăptarea

La om, gradul de siguranță al utilizării Refludan în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilit.

Într-un studiu standard de toxicitate embrion-fetală, a fost observată o scădere a ratei de supraviețuire în rândul puilor și mamelor.

În prezent, nu există informații cu privire la utilizarea Refludan în timpul alăptării.

Prin urmare, Refludan nu trebuie administrat femeilor însărcinate și celor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

În general, majoritatea reacțiilor adverse apărute la pacienții tratați cu Refludan au fost legate de hemoragie ($>1/10$). Evenimentele hemoragice care pun viața în pericol (inclusiv hemoragia intracraniană) au fost raportate mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$) la pacienții cu sindrom

coronarian acut incluși în studii clinice. În cadrul supravegherii intense după punerea pe piață la pacienții cu TIH de tip II, episoadele hemoragice letale au fost raportate la 1% dintre pacienți, iar cele de hemoragie intracraniană la 0,2% dintre pacienți.

Reacțiile adverse raportate în cazul Refludan sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Foarte frecvente (>1/10); Frecvente (>1/100, <1/10); Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100); Rare (>1/10000, <1/1000); Foarte rare (<1/10000)		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții anafilactice/anafilactoide
Tulburări vasculare	Anemie sau scădere a valorii hemoglobinei, fără evidențierea sursei de hemoragie Hematom Hemoragie la locurile de punționare Epistaxis Hematurie Hemoragie gastro-intestinală Hemoragie vaginală Sângerare rectală Hemoragie pulmonară Hemotorax postoperator Hemopericard Hemoragie intracraniană	Bufeuri Șoc, inclusiv șoc letal
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse Stridor Dispnee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Reacții alergice cutanate (inclusiv erupții) Prurit Urticarie Angioedem (incluzând: edem al feței, edem al limbii, edem laringian)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră Frisoane Reacții la locul de injectare, inclusiv durere.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, riscul de hemoragie poate fi crescut.

În prezent, nu este disponibil nici un antidot specific împotriva lepirudinei. În cazul în care apar hemoragii care pun viața în pericol și se suspectează prezența unor concentrații plasmatice excesive de lepirudină, trebuie puse în aplicare următoarele recomandări:

- ÎNTRERUPEREA imediată a administrării de Refludan
- Determinarea aPTT și a altor parametri de coagulare, după caz

- Determinarea valorii hemoglobinei și prepararea transfuziei sanguine
- Respectarea recomandărilor în vigoare privind tratamentul șocului.

În plus, raportările cu privire la cazurile individuale și datele obținute în condiții *in vitro* sugerează faptul că într-o asemenea situație poate fi utilă fie hemofiltrarea, fie hemodializa (utilizând membrane de dializă pentru flux mare, cu pori pentru molecule cu greutate de 50000 Daltoni).

Rezultatele studiilor efectuate la porci au arătat că utilizarea factorului von Willebrand (vWF, 66 U.I./kg) a redus semnificativ timpul de sângerare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitrombotice – inhibitori direcți de trombină, Cod ATC: B01AE02

Lepirudina ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) este o hirudină recombinantă, derivată din celulele de drojdie. Polipeptidul este compus din 65 de aminoacizi și are o greutate moleculară de 6979,5 Daltoni. Hirudina naturală este produsă în cantități foarte mici sub forma unei familii de iso-polipeptide cu un grad ridicat de similaritate, de către specia de lipitoare *Hirudo medicinalis*.

Lepirudina este un inhibitor direct al trombinei, cu grad ridicat de specificitate. Activitatea sa este măsurată printr-un test cromogenic. O unitate anti-trombină (UAT) reprezintă cantitatea de hirudină care neutralizează o unitate de preparat OMS 89/588 de trombină. Activitatea specifică a lepirudinei este de aproximativ 16000 UAT/mg.

Modul său de acțiune este independent de antitrombina III. Factorul plachetar 4 nu inhibă lepirudina. O moleculă de hirudină leagă două molecule de trombină, blocând astfel activitatea trombogenică a trombinei.

Prin urmare, sunt afectate toate testele de coagulare dependente de trombină, de exemplu valorile aPTT cresc într-un mod dependent de doză.

Informațiile clinice cu privire la TIH tip II din acest RCP se bazează pe date obținute prin două studii clinice prospective, cuprinzând un număr total de 198 de pacienți cu TIH tip II tratați cu Repludin. În cazul indicației de TIH tip II cu boală tromboembolică (125 de pacienți), mortalitatea globală pe perioada studiului a fost de aproximativ 9%, în timp ce amputațiile și complicațiile tromboembolice *de novo* au fost constatate în 6% și, respectiv 10%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale lepirudinei, în urma administrării intravenoase, sunt descrise în mod corespunzător de către un model bi-compartimental. Distribuția este limitată în mod exclusiv la fluidele extracelulare, fiind caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 10 minute. Eliminarea se desfășoară conform unui proces de prim ordin și este caracterizată de un timp de înjumătățire final de aproximativ 1,3 ore la voluntarii tineri sănătoși.

Atât excreția cât și metabolismul au loc la nivel renal, aproximativ 45% din doza administrată fiind detectabilă în urină. Aproximativ 35% din doză se excretă sub formă nemodificată.

Clearance-ul sistemic al lepirudinei scade în mod proporțional cu rata filtrării glomerulare existentă. La pacienții de sex feminin, clearance-ul sistemic este cu aproximativ 25% mai mic decât la cei de sex masculin.

La pacienții vârstnici, clearance-ul sistemic al lepirudinei este cu aproximativ 25% mai mic decât la cei tineri. Factorul vârstă este responsabil de o scădere de 7% a clearance-ului, între vârstele de 30 și

70 de ani. Cea mai mare parte a diferenței de clearance dintre pacienții tineri și cei vârstnici se datorează diferențelor de funcție renală. La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal au fost observați timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungiți, de aproximativ 2 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

Studiile de toxicitate cu doză unică și repetată efectuate la șoareci, șobolani și maimuțe au indicat reacțiile adverse a căror apariție este de așteptat în urma unui impact farmacodinamic exagerat al lepirudinei. La maimuțe au apărut hemoragii retiniene. În plus, la șobolani au fost observate sinushistiocitoza ușoară până la moderată a nodulilor limfatici regionali și scăderea depozitelor serice de hemosiderină. Anticorpii anti-hirudină care au apărut la câteva dintre maimuțele tratate au dus la o prelungire a timpului de înjumătățire terminal și o creștere a expunerii sistemice la lepirudină.

Mutagenitate

Lepirudina nu a fost mutagenă sau clastogenă în cadrul testelor standard efectuate pentru determinarea unor asemenea efecte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- Manitol
- Hidroxid de sodiu pentru ajustarea la pH 7

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire: a se utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon pentru injecție:

Flacon din sticlă incoloră (tip I) sigilat cu dop de perfuzie din cauciuc brombutilic, capac detașabil din plastic sau aluminiu.

Forme de prezentare:

- Ambalaj cu 1 flacon
- Ambalaj cu 10 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Recomandări generale

- Procesele de reconstituire și diluție suplimentară trebuie făcute în condiții aseptice.
- Pentru reconstituire, sunt utilizate apa pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Pentru diluție suplimentară, sunt adecvate soluțiile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau de glucoză 5%.
- Pentru o reconstituire rapidă, completă, injectați 0,4 ml de diluant în flaconul vacuumat și scuturați cu blândețe. De obicei, prin reconstituire se obține o soluție clară, incoloră, în mai puțin de 3 minute.
- Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.
- Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.
- Preparatul trebuie încălzit la temperatura camerei înainte de administrare.
- Orice cantitate neutilizată de soluție trebuie aruncată în mod corespunzător.
- Pentru injecție trebuie utilizate numai seringi din polipropilenă.

Prepararea unei soluții de Refludan cu o concentrație de 5 mg/ml

Pentru injecția intravenoasă *in bolus*, este necesară o soluție cu o concentrație de 5 mg/ml:

- Reconstituiți un flacon (20 mg de lepirudină) cu un volum de 0,4 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 5 mg/ml este obținută prin transferul într-o seringă sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de cel puțin 5 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 4 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Administrarea soluției finale trebuie să se facă în funcție de greutate (vezi pct. 4.2).

Prepararea unei soluții de Refludan cu o concentrație de 2 mg/ml

Pentru perfuzia intravenoasă continuă, este necesară o soluție cu o concentrație de 2 mg/ml:

- Reconstituiți două flacoane (conținând fiecare 20 mg de lepirudină) cu un volum de 0,4 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 2 mg/ml este obținută prin transferul ambelor soluții într-o seringă de perfuzor, sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de 50 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 20 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Viteza de perfuzie imprimată prin automatul de perfuzie trebuie stabilită în funcție de greutate (vezi pct. 4.2).
- Seringa perfuzorului trebuie schimbată la intervale de cel mult 12 ore după începerea perfuziei.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/97/035/003	REFLUDAN - 20 mg - Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă – 1 flacon
EU/1/97/035/004	REFLUDAN - 20 mg - Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă – 10 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13-03-1997

Data reînnoirii autorizației: 05-03-2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refludan 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține lepirudină 50 mg.

Lepirudina este o substanță obținută prin tehnologia ADN-ului recombinant, derivat din celule de drojdie)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere liofilizată, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament anticoagulant la pacienții adulți cu trombocitopenie indusă de heparină (TIH) de tip II și boală tromboembolică care necesită tratament antitrombotic parenteral.

Diagnosticul trebuie confirmat prin testul de activare plachetară indusă de heparină (TAPIH) sau un test echivalent.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Refludan trebuie inițiat sub îndrumarea unui medic cu experiență în tulburările de coagulare.

Doza inițială

Anticoagulare la pacienții adulți cu TIH de tip II și boală tromboembolică:

- 0,4 mg/kg, administrată intravenos *in-bolus*
- urmată de 0,15 mg/kg și oră, administrată în perfuzie continuă, timp de 2-10 zile sau mai mult, dacă situația clinică o solicită.

În mod normal, doza depinde de greutatea pacientului. Acest lucru este valabil pentru o greutate de până la 110 kg. La pacienții cu greutate mai mare de 110 kg, doza nu trebuie să depășească valoarea echivalentă greutății de 110 kg (vezi și tabelele 2 și 3 de mai jos).

Monitorizarea și modificarea regimului de dozaj al Refludan

Recomandări standard:

Monitorizare:

- În general, ajustarea dozei (vitezei de perfuzie) trebuie să se facă în funcție de timpul parțial de tromboplastină activată, aPTT.

- Prima determinare a aPTT trebuie să se facă la 4 ore după începerea tratamentului cu Refludan.
- Valoarea aPTT trebuie monitorizată cel puțin o dată pe zi. Este posibil să fie necesare determinări mai frecvente, de exemplu la pacienții cu insuficiență renală sau cu risc crescut de hemoragie.
- Intervalul țintă (fereastra terapeutică) pentru aPTT:
 - Utilizând "Actin FS" sau "Neothromtin" pe coagulometre automate, intervalul țintă pentru aPTT este reprezentat de o prelungire de 1,5 ori până la de 3 ori valoarea normală de referință.
 - Utilizând alte substanțe, limita superioară a ferestrei terapeutice pentru aPTT trebuie redusă la o prelungire de numai 2,5 ori valoarea normală de referință.
 - Pentru a obține limite specifice și exacte pentru aPTT, echipamentele de laborator/reactivii utilizați trebuie calibrați prin marcarea plasmei umane standardizate cu 0,15 µg/ml lepirudină (limita inferioară) și 1,5 µg/ml lepirudină (limita superioară).

Modificări de doză:

- Orice valoare a aPTT aflată în afara intervalului țintă trebuie imediat confirmată înainte de a trage orice concluzii cu privire la modificările dozei, cu excepția cazului în care starea clinică impune o reacție imediată.
- În cazul în care valoarea confirmată a aPTT se află deasupra intervalului țintă, perfuzia trebuie întreruptă pentru două ore. La reluarea perfuziei, viteza acesteia trebuie scăzută cu 50% (nu mai trebuie administrate alte doze intravenoase *in bolus*). Valoarea aPTT trebuie determinată din nou după 4 ore.
- În cazul în care valoarea confirmată a aPTT se află sub intervalul țintă, viteza perfuziei trebuie crescută cu 20%. Valoarea aPTT trebuie determinată din nou după 4 ore.
- În general, viteza perfuziei nu trebuie să depășească 0,21 mg/kg și oră fără a se verifica prezența unor anomalii de coagulare care ar putea împiedica un răspuns aPTT corespunzător.

Recomandări pentru utilizarea la pacienții la care se intenționează trecerea pe tratament anticoagulant oral

În cazul în care se intenționează trecerea unui pacient pe derivați de cumarină (antagoniști de vitamina K) ca tratament anticoagulant oral după tratamentul cu Refludan, trebuie să se aplice următoarea procedură: Tratamentul cu derivați de cumarină trebuie inițiat numai după normalizarea numărului de plachete sanguine. Trebuie să se înceapă cu doza de menținere dorită, fără doză de încărcare. Pentru a evita efectele protrombotice la inițierea cumarinei, continuați administrarea tratamentului anticoagulant parenteral timp de 4 sau 5 zile (citiți prospectul anticoagulantului, pentru mai multe informații). Administrarea anticoagulantului parenteral poate fi întreruptă atunci când valoarea INR-ului se stabilizează în intervalul dorit.

Recomandări pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență renală

Deoarece lepirudina se excretă și se metabolizează aproape în exclusivitate la nivel renal (vezi și pct. 5.2), trebuie să se aibă în vedere starea funcției renale a pacientului, înainte de administrare. În caz de insuficiență renală, poate apărea un supradozaj relativ chiar și în condițiile unui regim de dozaj standard. Prin urmare, doza *in bolus* și viteza de perfuzie trebuie reduse în caz de insuficiență renală cunoscută sau suspectată (valoarea clearance-ului creatininei sub 60 ml/min sau valoarea creatininei mai mare de 15 mg/l [133 µmol/l]).

În studiile clinice, Refludan nu a fost administrat în scopuri terapeutice la pacienții cu TIH de tip II cu un grad semnificativ de insuficiență renală. Recomandările de dozaj de mai jos se bazează pe studii cu doză unică, efectuate pe un număr mic de pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, aceste recomandări au caracter experimental.

Atunci când este posibil, ajustările dozei trebuie să se bazeze pe valorile clearance-ului creatininei, obținute printr-o metodă fiabilă (mostre din urina pe 24 de ore). În toate celelalte cazuri, ajustările dozei se bazează pe valoarea creatininei.

Cu toate acestea, doza *in bolus* trebuie redusă la 0,2 mg/kg.

Reducerea vitezei de perfuzie trebuie efectuată în conformitate cu datele din tabelul 1. Este obligatorie monitorizarea suplimentară a aPTT.

Tabelul 1: Reducerea vitezei de perfuzie la pacienții cu insuficiență renală.

Clearance-ul creatininei [ml/min]	Valoarea creatininei [mg/l (μmol/l)]	Valoarea ajustată a vitezei de perfuzie [% din doza originală]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
sub 15*	peste 60 (530)*	evitați sau ÎNTRERUPEȚI perfuzia!*

* La pacienții hemodializați sau în caz de insuficiență renală acută (clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min sau valoarea creatininei mai mare de 60 mg/l [530 μmol/l]), perfuzia cu Refludan trebuie evitată sau întreruptă. Numai în cazul în care valorile aPTT au coborât sub limita terapeutică inferioară (vezi Monitorizare: interval țintă), poate fi luată în considerare administrarea *in bolus* a unor doze de 0,1 mg/kg, la fiecare două zile.

Mod de administrare

Reconstituiți liofilizatul așa cum este descris la pct. 6.6.

Bolus intravenos inițial:

Pentru injecția intravenoasă *in bolus*, este necesară o soluție cu o concentrație de 5 mg/ml.

Injecția intravenoasă trebuie efectuată lent.

Tabelul 2: Exemple de volum standard al injecției, în funcție de greutate.

Greutatea [kg]	Volumul injecției [ml]	
	Doză 0,4 mg/kg	Doză 0,2 mg/kg
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

Perfuzia intravenoasă:

Pentru perfuzia intravenoasă continuă, este necesară o soluție cu o concentrație de 2 mg/ml.

Viteza automatului de perfuzie [ml pe oră] trebuie stabilită în funcție de greutate.

Tabelul 3: Exemple de viteze standard ale perfuziei, în funcție de greutate.

Greutatea [kg]	Viteza perfuziei [ml/h]	
	Doză 0,15 mg/kg și oră	Doză 0,1 mg/kg și oră
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 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la lepirudină sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6)

În cazul în care există o hemoragie activă sau o tendință la hemoragie, în general nu se recomandă administrarea de Refludan. Medicul trebuie să evalueze cu atenție riscurile administrării Refludan față de beneficiile anticipate, luând în considerare posibile măsuri pentru controlul hemoragiei.

Acest aspect privește cu precădere următoarele situații cu risc crescut de hemoragie:

- Puncționarea recentă a unui vas mare sau o biopsie de organ
- Anomalii ale vaselor sanguine sau organelor
- Accident vascular cerebral sau intervenție chirurgicală intracerebrală de dată recentă
- Hipertensiune arterială severă necontrolată
- Endocardită bacteriană
- Insuficiență renală în stadiu avansat
- Diateză hemoragică
- Intervenție chirurgicală majoră, de dată recentă
- Hemoragie recentă (de exemplu intracraniană, gastro-intestinală, intraoculară, pulmonară)
- Semne evidente de hemoragie
- Ulcer peptic activ, de dată recentă
- Vârsta > 65 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Anafilaxie: Refludan poate determina reacții alergice, inclusiv anafilaxie și șoc (vezi pct. 4.8). La pacienții re-expuși la tratamentul cu Refludan în cadrul celui de-al doilea ciclu de tratament sau ulterior, au fost raportate reacții anafilactice letale. De aceea, trebuie avute în vedere opțiuni de tratament alternativ înainte de a lua decizia de a re-expune pacientul la Refludan. Întrucât aceste reacții sunt mediate imun, pacienții care au fost anterior expuși la hirudină sau un analog de hirudină pot prezenta un risc crescut. Inițierea tratamentului cu Refludan trebuie să se facă numai în spații unde asistența medicală este rapid disponibilă și unde pot fi tratate reacțiile anafilactice.
- Pacienții trebuie informați că au primit Refludan.
- În caz de insuficiență renală, poate apărea un supradozaj relativ chiar și în condițiile unui regim de dozaj standard. De aceea, medicul curant trebuie să evalueze cu atenție riscul pe care îl implică administrarea, față de beneficiul anticipat al acesteia. Este posibil să apară necesitatea întreruperii tratamentului cu lepirudină la pacienții cu insuficiență renală. Viteza de perfuzie trebuie redusă în caz de insuficiență renală, cunoscută sau suspectată (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- Nu există experiență cu privire la utilizarea lepirudinei la pacienții cu un grad semnificativ de insuficiență renală. De asemenea, ciroza hepatică poate afecta excreția renală a lepirudinei. Afectarea hepatică severă (de exemplu ciroza hepatică) poate crește efectul anticoagulant al

- lepirudinei, datorită deficitelor de coagulare secundare scăderii sintezei factorilor de coagulare dependenți de vitamina K.
- Formarea de anticorpi anti-hirudină a fost observată la aproximativ 40% dintre pacienții cu TIH de tip II și a fost raportată în special ca fiind asociată cu o perioadă de tratament mai mare de cinci zile. Aceasta poate duce la potențarea efectului anticoagulant al lepirudinei, posibil datorită întârzierii eliminării renale a complexelor lepirudină activă – antihirudină. De aceea, o monitorizare strictă a aPTT este necesară și în cazul tratamentului de lungă durată. Nu a fost găsită nici o dovadă de neutralizare a lepirudinei sau de reacție alergică asociată cu rezultate pozitive ale testului pentru anticorpi.
 - Experiența cu privire la terapia asociată cu medicamente trombolitice la pacienții cu TIH de tip II este foarte limitată. Întrucât riscul de hemoragie severă este considerabil în această situație, doza de Refludan trebuie redusă în mod substanțial. În aceste circumstanțe, regimul optim de dozaj pentru Refludan nu este stabilit.
 - Utilizare la copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți nu a fost stabilită.
 - Vârstnici: Pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de complicații de tip hemoragic, cu anticoagulare. În funcție de doza de lepirudină, trebuie luat în considerare potențialul de insuficiență renală la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Ajustările dozei se fac pe baza stării funcției renale, greutății și aPTT (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Tratamentul concomitent cu trombolitice (de exemplu rt-PA sau streptokinază) poate

- crește riscul de complicații hemoragice
- potența semnificativ efectul Refludan în ceea ce privește prelungirea aPTT.

Tratamentul concomitent cu derivați de cumarină (antagoniști de vitamină K) și cu medicamente care afectează funcția plachetară poate, de asemenea, crește riscul de sângerare.

Utilizarea concomitentă cu

- medicamente antiplachetare altele decât acidul acetilsalicilic, cum sunt ticlopidina sau clopidogrelul,
- antagoniști ai receptorilor GpIIb/IIIa, cum sunt eptifibatida, tirofibanul sau abciximabul,
- alți inhibitori de trombina cum sunt heparinele cu greutate moleculară mică nu au fost evaluate.

4.6 Sarcina și alăptarea

La om, gradul de siguranță al utilizării Refludan în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilit.

Într-un studiu standard de toxicitate embrion-fetală, a fost observată o scădere a ratei de supraviețuire în rândul puilor și mamelor.

În prezent, nu există informații cu privire la utilizarea Refludan în timpul alăptării.

Prin urmare, Refludan nu trebuie administrat femeilor însărcinate și celor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

În general, majoritatea reacțiilor adverse apărute la pacienții tratați cu Refludan au fost legate de hemoragie (>1/10). Evenimentele hemoragice care pun viața în pericol (inclusiv hemoragia intracraniană) au fost raportate mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$) la pacienții cu sindrom

coronarian acut incluși în studii clinice. În cadrul supravegherii intense după punerea pe piață la pacienții cu TIH de tip II, episoadele hemoragice letale au fost raportate la 1% dintre pacienți, iar cele de hemoragie intracraniană la 0,2% dintre pacienți.

Reacțiile adverse raportate în cazul Refludan sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Foarte frecvente (>1/10); Frecvente (>1/100, <1/10); Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100); Rare (>1/10000, <1/1000); Foarte rare (<1/10000)		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții anafilactice/anafilactoide
Tulburări vasculare	Anemie sau scădere a valorii hemoglobinei, fără evidențierea sursei de hemoragie Hematom Hemoragie la locurile de puncționare Epistaxis Hematurie Hemoragie gastro-intestinală Hemoragie vaginală Sângerare rectală Hemoragie pulmonară Hemotorax postoperator Hemopericard Hemoragie intracraniană	Bufeuri Șoc, inclusiv șoc letal
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse Stridor Dispnee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Reacții alergice cutanate (inclusiv erupții) Prurit Urticarie Angioedem (incluzând: edem al feței, edem al limbii, edem laringian)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră Frisoane Reacții la locul de injectare, inclusiv durere.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, riscul de hemoragie poate fi crescut.

În prezent, nu este disponibil nici un antidot specific împotriva lepirudinei. În cazul în care apar hemoragii care pun viața în pericol și se suspectează prezența unor concentrații plasmatice excesive de lepirudină, trebuie puse în aplicare următoarele recomandări:

- ÎNTRERUPEREA imediată a administrării de Refludan
- Determinarea aPTT și a altor parametri de coagulare, după caz

- Determinarea valorii hemoglobinei și prepararea transfuziei sanguine
- Respectarea recomandărilor în vigoare privind tratamentul șocului.

În plus, raportările cu privire la cazurile individuale și datele obținute în condiții *in vitro* sugerează faptul că într-o asemenea situație poate fi utilă fie hemofiltrarea, fie hemodializa (utilizând membrane de dializă pentru flux mare, cu pori pentru molecule cu greutate de 50000 Daltoni).

Rezultatele studiilor efectuate la porci au arătat că utilizarea factorului von Willebrand (vWF, 66 U.I./kg) a redus semnificativ timpul de sângerare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitrombotice – inhibitori direcți de trombină, Cod ATC: B01AE02

Lepirudina ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) este o hirudină recombinantă, derivată din celulele de drojdie. Polipeptidul este compus din 65 de aminoacizi și are o greutate moleculară de 6979,5 Daltoni. Hirudina naturală este produsă în cantități foarte mici sub forma unei familii de iso-polipeptide cu un grad ridicat de similaritate, de către specia de lipitoare *Hirudo medicinalis*.

Lepirudina este un inhibitor direct al trombinei, cu grad ridicat de specificitate. Activitatea sa este măsurată printr-un test cromogenic. O unitate anti-trombină (UAT) reprezintă cantitatea de hirudină care neutralizează o unitate de preparat OMS 89/588 de trombină. Activitatea specifică a lepirudinei este de aproximativ 16000 UAT/mg.

Modul său de acțiune este independent de antitrombina III. Factorul plachetar 4 nu inhibă lepirudina. O moleculă de hirudină leagă două molecule de trombină, blocând astfel activitatea trombogenică a trombinei.

Prin urmare, sunt afectate toate testele de coagulare dependente de trombină, de exemplu valorile aPTT cresc într-un mod dependent de doză.

Informațiile clinice cu privire la TIH tip II din acest RCP se bazează pe date obținute prin două studii clinice prospective, cuprinzând un număr total de 198 de pacienți cu TIH tip II tratați cu Recludan. În cazul indicației de TIH tip II cu boală tromboembolică (125 de pacienți), mortalitatea globală pe perioada studiului a fost de aproximativ 9%, în timp ce amputațiile și complicațiile tromboembolice *de novo* au fost constatate în 6% și, respectiv 10%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale lepirudinei, în urma administrării intravenoase, sunt descrise în mod corespunzător de către un model bi-compartimental. Distribuția este limitată în mod exclusiv la fluidele extracelulare, fiind caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică inițial de aproximativ 10 minute. Eliminarea se desfășoară conform unui proces de prim ordin și este caracterizată de un timp de înjumătățire final de aproximativ 1,3 ore la voluntarii tineri sănătoși.

Atât excreția cât și metabolismul au loc la nivel renal, aproximativ 45% din doza administrată fiind detectabilă în urină. Aproximativ 35% din doză se excretă sub formă nemodificată.

Clearance-ul sistemic al lepirudinei scade în mod proporțional cu rata filtrării glomerulare existentă. La pacienții de sex feminin, clearance-ul sistemic este cu aproximativ 25% mai mic decât la cei de sex masculin.

La pacienții vârstnici, clearance-ul sistemic al lepirudinei este cu aproximativ 25% mai mic decât la cei tineri. Factorul vârstă este responsabil de o scădere de 7% a clearance-ului, între vârstele de 30 și

70 de ani. Cea mai mare parte a diferenței de clearance dintre pacienții tineri și cei vârstnici se datorează diferențelor de funcție renală. La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal au fost observați timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungiți, de aproximativ 2 zile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

Studiile de toxicitate cu doză unică și repetată efectuate la șoareci, șobolani și maimuțe au indicat reacțiile adverse a căror apariție este de așteptat în urma unui impact farmacodinamic exagerat al lepirudinei. La maimuțe au apărut hemoragii retiniene. În plus, la șobolani au fost observate sinushistiocitoza ușoară până la moderată a nodulilor limfatici regionali și scăderea depozitelor serice de hemosiderină. Anticorpii anti-hirudină care au apărut la câteva dintre maimuțele tratate au dus la o prelungire a timpului de înjumătățire terminal și o creștere a expunerii sistemice la lepirudină.

Mutagenitate

Lepirudina nu a fost mutagenă sau clastogenă în cadrul testelor standard efectuate pentru determinarea unor asemenea efecte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- Manitol
- Hidroxid de sodiu pentru ajustarea la pH 7

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire: a se utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon pentru injecție:

Flacon din sticlă incoloră (tip I) sigilat cu dop de perfuzie din cauciuc brombutilic, capac detașabil din plastic sau aluminiu.

Forme de prezentare:

- Ambalaj cu 1 flacon
- Ambalaj cu 10 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Recomandări generale

- Procesele de reconstituire și diluție suplimentară trebuie făcute în condiții aseptice.
- Pentru reconstituire, sunt utilizate apa pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Pentru diluție suplimentară, sunt adecvate soluțiile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau de glucoză 5%.
- Pentru o reconstituire rapidă, injectați 1 ml de diluant în flaconul vacuumat și scuturați cu blândețe. De obicei, prin reconstituire se obține, o soluție clară, incoloră, în mai puțin de 3 minute.
- Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.
- Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.
- Preparatul trebuie încălzit la temperatura camerei înainte de administrare.
- Orice cantitate neutilizată de soluție trebuie aruncată în mod corespunzător.
- Pentru injecție trebuie utilizate numai seringi din polipropilenă.

Prepararea unei soluții de Refludan cu o concentrație de 5 mg/ml

Pentru injecția intravenoasă *in-bolus*, este necesară o soluție cu o concentrație de 5 mg/ml:

- Reconstituiți un flacon (50 mg de lepirudină) cu un volum de 1 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 5 mg/ml este obținută prin transferul într-o seringă sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de cel puțin 10 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 10 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Administrarea soluției finale trebuie să se facă în funcție de greutate (vezi pct. 4.2).

Prepararea unei soluții de Refludan cu o concentrație de 2 mg/ml

Pentru perfuzia intravenoasă continuă, este necesară o soluție cu o concentrație de 2 mg/ml:

- Reconstituiți două flacoane (conținând fiecare 50 mg de lepirudină) cu un volum de 1 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 2 mg/ml este obținută prin transferul ambelor soluții într-o seringă de perfuzor sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de 50 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 50 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Viteza de perfuzie imprimată prin automatul de perfuzie trebuie stabilită în funcție de greutate (vezi pct. 4.2).
- Seringa perfuzorului trebuie schimbată la intervale de cel mult 12 ore după începerea perfuziei.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/97/035/001	REFLUDAN - 50 mg - Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă – 1 flacon
EU/1/97/035/002	REFLUDAN - 50 mg - Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă – 10 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13-03-1997

Data reînnoirii autorizației: 05-03-2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

**A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul
caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE: 20 mg x 1 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refludan 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
lepirudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține lepirudină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține: manitol, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenoasă.

Reconstituiți un flacon (20 mg de lepirudină) cu un volum de 0,4 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Înainte de diluare este necesară o diluare suplimentară. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.
Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/035/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE: 20 mg x 10 flacoane

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refludan 20 mg
pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

lepirudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține lepirudină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține: manitol, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 x 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenoasă.

Reconstituiți un flacon (20 mg de lepirudină) cu un volum de 0,4 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Înainte de diluare este necesară o diluare suplimentară. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/035/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI: 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Refludan 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Lepirudină

Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE: 50 mg x 1 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Refludan 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
lepirudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține lepirudină 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține: manitol, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenoasă.

Reconstituiți un flacon (50 mg de lepirudină) cu un volum de 1 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Înainte de diluare este necesară o diluare suplimentară. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/035/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE: 50 mg x 10 flacoane

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

**Refludan 50 mg
pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
lepirudină**

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține lepirudină 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține: manitol, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 x 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenoasă.

Reconstituiți un flacon (50 mg de lepirudină) cu un volum de 1 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Înainte de diluare este necesară o diluare suplimentară. A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/035/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI: 50 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Refludan 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Lepirudină

Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Refludan 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă Lepirudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Refludan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Refludan
3. Cum să utilizați Refludan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Refludan
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE REFLUDAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Refludan este un medicament antitrombotic.

Antitromboticele sunt medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge (tromboză).

Refludan este utilizat pentru efectul său anticoagulant la pacienții adulți cu trombocitopenie indusă prin heparină (TIH) de tip II și boală tromboembolică care solicită injectarea de medicamente antitrombotice. TIH de tip II este o boală care poate apărea după ce ați primit medicamente care conțin heparină. Ea reprezintă un anumit tip de alergie la heparină. Poate duce la apariția unui număr prea mic de plachete sanguine și/sau de cheaguri de sânge în vasele dumneavoastră sanguine (tromboză).

Aceasta poate duce, în mod suplimentar, la depunerea de cheaguri în organe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI REFLUDAN

Nu utilizați Refludan

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la lepirudină, la hirudine sau la oricare dintre celelalte componente ale Refludan.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Aveți grijă deosebită când utilizați Refludan

Dacă aveți tendință la sângerare, medicul dumneavoastră va evalua riscul administrării Refludan prin comparație cu beneficiile acesteia. De aceea, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut:

- Puncționarea recentă a unui vas sanguin mare sau a unui organ
- Anomalii ale vaselor sanguine și organelor
- Accident vascular recent sau intervenție chirurgicală recentă pe creier.
- Hipertensiune arterială
- Inflamarea membranei interne a inimii

- Boală de rinichi în stadiu avansat
- Tendință avansată la sângerare
- Intervenție chirurgicală majoră, de dată recentă
- Sângerare recentă (de exemplu la nivelul stomacului/intestinului, ochilor, plămânilor)
- Semne evidente de hemoragie
- Ulcer peptic activ, de dată recentă
- Vârsta > 65 ani

Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră dacă suferiți de o reducere a funcției renale sau de ciroză hepatică (boală a ficatului în stadiu avansat), pentru că în asemenea situații acesta va decide o reducere a dozei.

De asemenea, trebuie să informați medicul dumneavoastră dacă ați primit vreodată Refludan, hirudină sau un analog de hirudină.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamentele administrate pentru dizolvarea cheagurilor de sânge sau pentru prevenirea formării acestora (cumarine) pot spori riscul de sângerare, în cazul administrării în același timp cu Refludan.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Refludan nu trebuie administrat femeilor gravide și celor care alăptează.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI REFLUDAN

Medicul dumneavoastră va determina și va ține sub control doza și durata tratamentului cu Refludan în funcție de starea dumneavoastră clinică, greutatea dumneavoastră și anumite valori ale testelor de laborator.

Dacă aveți impresia că efectul Refludan este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

După reconstituirea cu un solvent adecvat, Refludan va fi administrat într-o venă, mai întâi prin injecție apoi prin perfuzie.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Refludan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (cel puțin 1 din 10 persoane)

- Sângerare

Episoadele hemoragice raportate includ: anemie sau scăderea valorii hemoglobinei fără să existe o sursă evidentă a sângerării, vânătăi, sângerare din punctele de înțepare, sângerare din nas, sânge în urină, sângerare gastro-intestinală, sângerare vaginală, sângerare rectală, hemoragie pulmonară, sângerare în spațiul toracic și în jurul inimii în urma intervenției chirurgicale, sângerare la nivelul creierului.

Sângerările grave, în special cele intracraniene, pot fi letale. În cadrul supravegherii intense după punerea pe piață la pacienții cu TIH de tip II, episoadele hemoragice letale au fost raportate la 1% dintre pacienți, iar cele de hemoragie intracraniană la 0,2% dintre pacienți. O sângerare gravă poate duce la scăderea volumului de sânge aflat în circulație, scăderea tensiunii arteriale, șoc și sechelele clinice date de acestea.

Rare (mai puțin de 1 din 1000 de persoane afectate)

- Reacții alergice pe piele (incluzând erupții), mâncărimi, bufeuri, febră, frisoane.
- Reacții anafilactice/anafilactoide incluzând mâncărimi, dificultăți de respirație (de exemplu, reprezentate de spasme), tuse, apariția unui sunet ascuțit în timpul respirației, acumularea de apă în corp și în peretele interior al vasului sanguin (incluzând: edem al feței, edem al limbii, edem al gâtului). În cazuri grave, acestea pot duce la șoc și deces.
- Reacții la nivelul locului de injectare, inclusiv durere.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționat în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ REFLUDAN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza Refludan după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon, după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie.

Nu utilizați Refludan dacă soluția reconstituită este tulbure sau conține particule.

Soluția reconstituită de Refludan trebuie utilizată imediat.

Orice cantitate neutilizată de soluție trebuie aruncată în mod corespunzător.

6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

Ce conține Refludan

Substanța activă este lepirudina, o substanță obținută prin tehnologia ADN-ului recombinant, din celule de drojdie.

Celelalte componente sunt manitolul (E421) și hidroxidul de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Cum arată Refludan și conținutul ambalajului

Refludan este o pulbere albă pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă, furnizată într-un flacon care conține 20 mg de lepirudină. Refludan este disponibil în ambalaje cu 1 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Acest prospect a fost aprobat în {data}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

<-----
Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea:

Recomandări generale

- Procesele de reconstituire și diluție suplimentară trebuie făcute în condiții aseptice.
- Pentru reconstituire, sunt utilizate apa pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Pentru diluție suplimentară, sunt adecvate soluțiile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau de glucoză 5%.
- Pentru o reconstituire rapidă, completă, injectați 0,4 ml de diluant în flaconul vacuumat și scuturați cu blândețe. De obicei, prin reconstituire se obține o soluție clară, incoloră, în mai puțin de 3 minute.
- Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.
- Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.
- Preparatul trebuie încălzit la temperatura camerei înainte de administrare.
- Orice cantitate neutilizată de soluție trebuie îndepărtată în mod corespunzător.
- Pentru injecție trebuie utilizate numai seringi din polipropilenă.

Prepararea unei soluții de Refludan cu o concentrație de 5 mg/ml

Pentru injecția intravenoasă *in bolus*, este necesară o soluție cu o concentrație de 5 mg/ml:

- Reconstituiți un flacon (20 mg de lepirudină) cu un volum de 0,4 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 5 mg/ml este obținută prin transferul într-o seringă sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de cel puțin 5 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 4 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Administrarea soluției finale trebuie să se facă în funcție de greutate.

Prepararea unei soluții de Refludan cu o concentrație de 2 mg/ml

Pentru perfuzia intravenoasă continuă, este necesară o soluție cu o concentrație de 2 mg/ml:

- Reconstituiți două flacoane (conținând fiecare 20 mg de lepirudină) cu un volum de 0,4 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 2 mg/ml este obținută prin transferul ambelor soluții într-o seringă de perfuzor, sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de 50 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 20 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Viteza de perfuzie imprimată prin automatul de perfuzie trebuie stabilită în funcție de greutate.
- Seringa perfuzorului trebuie schimbată la intervale de cel mult 12 ore după începerea perfuziei.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Refludan 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă Lepirudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Refludan și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Refludan
3. Cum să utilizați Refludan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Refludan
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE REFLUDAN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Refludan este un medicament antitrombotic.

Antitromboticele sunt medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge (tromboză).

Refludan este utilizat pentru efectul său anticoagulant la pacienții adulți cu trombocitopenie indusă prin heparină (TIH) de tip II și boală tromboembolică care solicită injectarea de medicamente antitrombotice. TIH de tip II este o boală care poate apărea după ce ați primit medicamente care conțin heparină. Ea reprezintă un anumit tip de alergie la heparină. Poate duce la apariția unui număr prea mic de plachete sanguine și/sau de cheaguri de sânge în vasele dumneavoastră sanguine (tromboză).

Aceasta poate duce, în mod suplimentar, la depunerea de cheaguri în organe.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI REFLUDAN

Nu utilizați Refludan

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la lepirudină, la hirudine sau la oricare dintre celelalte componente ale Refludan.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Aveți grijă deosebită când utilizați Refludan

Dacă aveți tendință la sângerare, medicul dumneavoastră va evalua riscul administrării Refludan prin comparație cu beneficiile acesteia. De aceea, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut:

- Puncționarea recentă a unui vas sanguin mare sau a unui organ
- Anomalii ale vaselor sanguine și organelor
- Accident vascular recent sau intervenție chirurgicală recentă pe creier.
- Hipertensiune arterială
- Inflamarea membranei interne a inimii

- Boală de rinichi în stadiu avansat
- Tendință avansată la sângerare
- Intervenție chirurgicală majoră, de dată recentă
- Sângerare recentă (de exemplu la nivelul stomacului/intestinului, ochilor, plămânilor)
- Semne evidente de hemoragie
- Ulcer peptic activ, de dată recentă
- Vârsta > 65 ani

Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră dacă suferiți de o reducere a funcției renale sau de ciroză hepatică (boală a ficatului în stadiu avansat), pentru că în asemenea situații acesta va decide o reducere a dozei.

De asemenea, trebuie să informați medicul dumneavoastră dacă ați primit vreodată Refludan, hirudină sau un analog de hirudină.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Medicamentele administrate pentru dizolvarea cheagurilor de sânge sau pentru prevenirea formării acestora (cumarine) pot spori riscul de sângerare, în cazul administrării în același timp cu Refludan.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Refludan nu trebuie administrat femeilor gravide și celor care alăptează.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI REFLUDAN

Medicul dumneavoastră va determina și va ține sub control doza și durata tratamentului cu Refludan în funcție de starea dumneavoastră clinică, greutatea dumneavoastră și anumite valori ale testelor de laborator.

Dacă aveți impresia că efectul Refludan este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

După reconstituirea cu un solvent adecvat, Refludan va fi administrat într-o venă, mai întâi prin injecție apoi prin perfuzie.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Refludan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (cel puțin 1 din 10 persoane)

- Sângerare

Episoadele hemoragice raportate includ: anemie sau scăderea valorii hemoglobinei fără să existe o sursă evidentă a sângerării, vânătăi, sângerare din punctele de înțepare, sângerare din nas, sânge în urină, sângerare gastro-intestinală, sângerare vaginală, sângerare rectală, hemoragie pulmonară, sângerare în spațiul toracic și în jurul inimii în urma intervenției chirurgicale, sângerare la nivelul creierului.

Sângerările grave, în special cele intracraniene, pot fi letale. În cadrul supravegherii intense după punerea pe piață la pacienții cu TIH de tip II, episoadele hemoragice letale au fost raportate la 1% dintre pacienți, iar cele de hemoragie intracraniană la 0,2% dintre pacienți. O sângerare gravă poate duce la scăderea volumului de sânge aflat în circulație, scăderea tensiunii arteriale, șoc și sechelele clinice date de acestea.

Rare (mai puțin de 1 din 1000 de persoane afectate)

- Reacții alergice pe piele (incluzând erupții), mâncărimi, bufeuri, febră, frisoane.
- Reacții anafilactice/anafilactoide incluzând mâncărimi, dificultăți de respirație (de exemplu, reprezentate de spasme), tuse, apariția unui sunet ascuțit în timpul respirației, acumularea de apă în corp și în peretele interior al vasului sanguin (incluzând: edem al feței, edem al limbii, edem al gâtului). În cazuri grave, acestea pot duce la șoc și deces.
- Reacții la nivelul locului de injectare, inclusiv durere.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționat în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ REFLUDAN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza Refludan după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon, după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie.

Nu utilizați Refludan dacă soluția reconstituită este tulbure sau conține particule.

Soluția reconstituită de Refludan trebuie utilizată imediat.

Orice cantitate neutilizată de soluție trebuie aruncată în mod corespunzător.

6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

Ce conține Refludan

Substanța activă este lepirudina, o substanță obținută prin tehnologia ADN-ului recombinant, din celule de drojdie.

Celelalte componente sunt manitolul (E421) și hidroxidul de sodiu pentru ajustarea pH-ului.

Cum arată Refludan și conținutul ambalajului

Refludan este o pulbere albă pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă, furnizată într-un flacon care conține 50 mg de lepirudină. Refludan este disponibil în ambalaje cu 1 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Acest prospect a fost aprobat în {data}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

<-----
Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea:

Recomandări generale

- Procesele de reconstituire și diluție suplimentară trebuie făcute în condiții aseptice.
- Pentru reconstituire, sunt utilizate apa pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Pentru diluție suplimentară, sunt adecvate soluțiile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau de glucoză 5%.
- Pentru o reconstituire rapidă, completă, injectați 1 ml de diluant în flaconul vacuumat și scuturați cu blândețe. De obicei, prin reconstituire se obține o soluție clară, incoloră, în mai puțin de 3 minute.
- Nu utilizați soluții cu aspect tulbure sau care conțin particule.
- Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.
- Preparatul trebuie încălzit la temperatura camerei înainte de administrare.
- Orice cantitate neutilizată de soluție trebuie îndepărtată în mod corespunzător.
- Pentru injecție trebuie utilizate numai seringi din polipropilenă.

Prepararea unei soluții de Recludan cu o concentrație de 5 mg/ml

Pentru injecția intravenoasă *in bolus*, este necesară o soluție cu o concentrație de 5 mg/ml:

- Reconstituiți un flacon (50 mg de lepirudină) cu un volum de 1 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 5 mg/ml este obținută prin transferul într-o seringă sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de cel puțin 10 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 4 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Administrarea soluției finale trebuie să se facă în funcție de greutate.

Prepararea unei soluții de Recludan cu o concentrație de 2 mg/ml

Pentru perfuzia intravenoasă continuă, este necesară o soluție cu o concentrație de 2 mg/ml:

- Reconstituiți două flacoane (conținând fiecare 50 mg de lepirudină) cu un volum de 1 ml de apă pentru preparate injectabile sau de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
- Concentrația finală de 2 mg/ml este obținută prin transferul ambelor soluții într-o seringă de perfuzor, sterilă, de unică folosință (cu capacitatea de 50 ml) și prin diluarea suplimentară până la un volum total de 50 ml, utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție de glucoză 5%.
- Viteza de perfuzie imprimată prin automatul de perfuzie trebuie stabilită în funcție de greutate.
- Seringa perfuzorului trebuie schimbată la intervale de cel mult 12 ore după începerea perfuziei.