

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Refludan 20 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg lepirudínu.

(Lepirudín je produkt rekombinantnej DNA pochádzajúci z buniek kvasníc)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok alebo infúziu.

Biely až po takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Antikoagulácia u dospelých pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II a tromboembolickým ochorením liečených parenterálnou antitrombotickou terapiou.

Diagnóza musí byť potvrdená SHIAD (skúška na heparínom indukovanú aktiváciu doštičiek) alebo ekvivalentným testom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Refludanom musí byť iniciovaná pod dohľadom lekára skúseného v oblasti porúch koagulácie.

Začiatkové dávkovanie

Antikoagulácia u dospelých pacientov s HIT typu II and tromboembolickým ochorením:

- 0,4 mg / kg telesnej hmotnosti intravenózne ako bolusová dávka
- nasledovaná 0,15 mg / kg telesnej hmotnosti / hodina ako plynulá intravenózna infúzia po dobu 2 - 10 dní alebo dlhšiu, ak je to klinicky nutné.

Spravidla závisí dávkovanie na telesnej hmotnosti pacienta. To platí do telesnej hmotnosti 110 kg. U pacientov s telesnou hmotnosťou presahujúcou 110 kg nesmie byť dávkovanie zvýšené nad dávku prislúchajúcu telesnej hmotnosti 110 kg (pozri tiež tabuľky 2 a 3, nižšie).

Sledovanie a modifikácia dávkovacieho režimu Refludanu

Štandardné odporúčania

Sledovanie:

- Vo všeobecnosti má byť dávkovanie (rýchlosť infúzie) nastavené podľa aktivovaného parciálneho tromboplastinového času, aPTČ.
- Prvé stanovenie aPTČ sa musí urobiť 4 hodiny po začatí terapie Refludanom.
- aPTČ má byť monitorovaný aspoň raz denne. Častejšie stanovenia môžu byť nevyhnutné napríklad u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo so zvýšeným rizikom krvácania.

- Cieľové rozpätie (terapeutická šírka) pre aPTČ:
 - S použitím "Actin FS" alebo "Neothromtin" na automatizovaných koagulometroch je cieľové rozpätie pre aPTČ 1,5- až 3-násobným predĺžením normálnej kontrolnej hodnoty.
 - S inými činidlami musí byť horná hranica terapeutickej šírky aPTČ znížená na 2,5-násobné predĺženie normálnej kontrolnej hodnoty.
 - Na získanie špecifických a presných hraníc aPTČ môže byť laboratórny prístroj / používané skúšobné činidlo kalibrované pridaním 0,15 µg/ml lepirudínu (spodná hranica) a 1,5 µg/ml lepirudínu (horná hranica) ku štandardizovanej ľudskej plazme.

Úpravy dávky:

- Každá hodnota aPTČ mimo cieľového rozpätia musí byť pred vyvodením záverov o úpravách dávky ihneď potvrdená, okrem prípadov, kde je z klinických dôvodov nutné okamžite reagovať.
- Ak je potvrdená hodnota aPTČ nad cieľovým rozpätím, infúzia sa musí na dve hodiny zastaviť. Pri opakovanom spustení musí byť rýchlosť infúzie znížená o 50 % (dodatočná intravenózna bolusová dávka sa nepodáva). Hodnotu aPTČ sa musí stanoviť opäť o 4 hodiny neskôr.
- Ak je potvrdená hodnota aPTČ pod cieľovým rozpätím, rýchlosť infúzie sa musí zvýšiť o 20 %. Hodnota aPTČ sa musí stanoviť opäť o 4 hodiny neskôr.
- Vo všeobecnosti nesmie rýchlosť infúzie prekročiť 0,21 mg/kg/hodina bez kontroly na koagulačné abnormality, ktoré môžu brániť zodpovedajúcej odpovedi aPTČ.

Odporúčania pre použitie u pacientov plánovaným prechodom na perorálnu antikoaguláciu

Ak je u pacienta plánované podávanie kumarínových derivátov (antagonistov vitamínu K) na perorálnu antikoaguláciu po terapii Recludanom, sa musí uplatniť nasledujúce: Kumarínové deriváty majú byť zavedené iba ak sa počet krvných doštičiek normalizuje. Navrhnutá udržiavacia dávka sa musí zahájiť bez uvádzacej dávky. Aby sa zamedzilo protrombotickým efektom pri zavedení kumarínu, pokračujte v parenterálnej antikoagulácii po dobu 4 až 5 dní (pre informáciu pozri písomnú informáciu pre používateľov perorálneho antikoagulantu). Podávanie parenterálneho prípravku možno zastaviť, keď sa Medzinárodný normalizovaný pomer (INR) stabilizuje v rozmedzí požadovaného cieľového rozpätia.

Odporúčania pre použitie u pacientov s poškodením funkcie obličiek

Keďže lepirudín sa takmer výhradne vylučuje a metabolizuje v obličkách (pozri tiež časť 5.2), pred podaním sa musí u pacienta vyšetriť funkcia obličiek. V prípade poškodenia funkcie obličiek sa relatívne predávkovanie môže vyskytnúť aj pri štandardnom dávkovacom režime. Preto musia byť v prípade známej alebo predpokladanej obličkovej nedostatočnosti (klírens kreatinínu pod 60 ml/min alebo hodnota kreatinínu nad 15 mg/l [133 µmol/l]) bolusová dávka a rýchlosť infúzie znížené.

V klinických skúškach nebol Recludan terapeuticky podávaný pacientom s HIT typu II trpiacim na závažné poškodenie funkcie obličiek. Nasledujúce dávkovacie odporúčania sú založené na štúdiách s jednou dávkou u malého počtu pacientov s poškodením funkcie obličiek. Preto sú tieto odporúčania iba predbežné.

Kedykoľvek je to možné, úpravy dávky musia byť založené na hodnote klírens kreatinínu získanej spoľahlivou metódou (24-hodinový odber vzoriek moču). Vo všetkých ostatných prípadoch je úprava dávky založená na hodnote kreatinínu.

V každom prípade musí byť bolusová dávka znížená na 0,2 mg / kg telesnej hmotnosti.

Rýchlosť infúzie musí byť znížená podľa tabuľky 1. Dodatočné sledovanie aPTČ je povinné.

Tabuľka 1: Zníženie rýchlosti infúzie u pacientov s poškodením funkcie obličiek

Klírens kreatinínu [ml/min]	Hodnota kreatinínu [mg/l (μmol/l)]	Upravená rýchlosť infúzie [% pôvodnej dávky]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
pod 15*	nad 60 (530)*	Vyhnite sa alebo ZASTAVTE infúziu !*

* U pacientov s hemodialýzou alebo v prípade akútneho zlyhania obličiek (klírens kreatinínu pod 15 ml/min alebo hodnota kreatinínu nad 60 mg/l [530 μmol/l]), musí sa infúzia Recludanu vyhnúť alebo musí byť zastavená.

Ďalšie intravenózne bolusové dávky 0,1 mg / kg telesnej hmotnosti každý druhý deň možno zvažovať iba ak hodnoty aPTČ poklesli pod spodnú terapeutickú hranicu (pozri Sledovanie: cieľové rozpätie).

Spôsob podávania

Rekonštituuje lyofilizát ako je popísané v časti 6.6.

Začiatková intravenózna bolusová dávka:

Pre intravenóznou bolusovú injekciu je potrebný roztok s koncentráciou 5 mg/ml.

Intravenózna injekcia sa musí podávať pomaly.

Tabuľka 2: Príklady štandardného injekčného objemu v závislosti od telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť [kg]	Injekčný objem [ml]	
	Dávkovanie 0,4 mg / kg telesnej hmotnosti	Dávkovanie 0,2 mg / kg telesnej hmotnosti
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

Intravenózna infúzia:

Pre plynulú intravenóznou infúziu je potrebný roztok s koncentráciou 2 mg/ml.

Rýchlosť perfúzorového automatu [ml za hodinu] musí byť nastavená v závislosti od telesnej hmotnosti.

Tabuľka 3: Príklady štandardnej rýchlosti infúzie v závislosti od telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť [kg]	Rýchlosť infúzie [ml/h]	
	Dávkovanie 0,15 mg / kg telesnej hmotnosti / h	Dávkovanie 0,1 mg / kg telesnej hmotnosti / 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 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na lepirudín, hirudíny alebo na niektorú z pomocných látok
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6)

Refludan sa spravidla neodporúča podávať v prípade aktívneho krvácania alebo tendencie ku krvácaniu. Lekár musí pozorne zvážiť riziko podania Refludanu v porovnaní s jeho predpokladaným prínosom a vziať do úvahy možné opatrenia na kontrolu prípadov krvácania.

Toto zahŕňa najmä nasledujúce situácie so zvýšeným rizikom krvácania:

- Nedávne prepichnutie veľkých ciev alebo biopsia orgánov
- Anomália ciev alebo orgánov
- Nedávny cerebrovaskulárny úraz, mozgová príhoda alebo vnútromozgová operácia
- Ťažká nekontrolovaná hypertenzia
- Bakteriálna endokarditída
- Pokročilé poškodenie funkcie obličiek
- Hemoragická diatéza
- Nedávna závažná operácia
- Nedávne krvácanie (napr. vnútrolebkové, gastrointestinálne, vnútroočné, pľúcne)
- Zjavné znaky krvácania
- Nedávno aktívny peptický vred
- Vek > 65 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Anafylaxia: Refludan môže spôsobiť alergické reakcie vrátane anafylaxie a šoku (pozri časť 4.8). Fatálne anafylaktické reakcie boli hlásené u pacientov opakovane vystavených Refludanu v druhom a nasledujúcom chode liečby. Preto sa musia zvážiť alternatívne možnosti liečby pred rozhodnutím opätovne vystaviť pacienta Refludanu. Keďže tieto reakcie sú sprostredkované imunologicky, pacienti nedavno vystavení hirudínu alebo analógom hirudínu môžu vykazovať zvýšené riziko týchto reakcií. Liečba Refludanom sa má spustiť len na takom mieste, kde je ľahko prístupná lekárska pomoc a kde je dostupná liečba anafylaktických reakcií.
- Pacienti musia byť informovaní o tom, že im je podávaný Refludan.
- V prípade poškodenia funkcie obličiek môže relatívne predávkovanie nastať aj pri štandardnom dávkovacom režime. Preto musí ošetrojúci lekár pozorne zvážiť riziko podania lieku v porovnaní s jeho predpokladaným prínosom. Vylúčenie pacientov s poškodením funkcie obličiek z liečebného režimu lepidurínu môže byť nevyhnutné. Rýchlosť infúzie musí byť znížená v prípade známej alebo predpokladanej obličkovej nedostatočnosti (pozri časti 4.2 a 5.2).
- Nie sú k dispozícii skúsenosti s lepirudínom u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Cirhóza pečene môže tiež ovplyvniť vylučovanie lepirudínu obličkami.

Závažné poškodenie funkcie pečene (napr. cirhóza pečene) môže vystupňovať antikoagulačný účinok lepirudínu vzhľadom na poruchy koagulácie spôsobené zníženou tvorbou koagulačných faktorov závislých na vitamíne K.

- Tvorba antihirudínových protilátok bola pozorovaná u asi 40 % pacientov s HIT typu II a bola hlásená najmä keď doba liečby presiahla päť dní. To môže viesť k zvýrazneniu antikoagulačného účinku lepirudínu, pravdepodobne kvôli oneskorenej eliminácii aktívnych lepirudín-antihirudínových komplexov obličkami. Preto je nevyhnutné presne monitorovať aPTČ aj počas predĺženej terapie. Neboli zistené dôkazy neutralizácie lepirudínu alebo alergickej reakcie súvisiacej s pozitívnymi výsledkami testov na protilátky.
- Skúsenosti s kombinovanou terapiou trombolytickými liečivami u pacientov s HIT typu II sú veľmi obmedzené. Keďže je riziko závažného krvácania v tejto situácii značné, dávkovanie Refludanu sa musí podstatne znížiť. Optimálny dávkovací režim Refludanu nie je za týchto okolností známy.
- Pediatrické použitie: Bezpečnosť a účinnosť nebola u pediatrických pacientov stanovená.
- Starší ľudia: Pacienti v pokročilom veku majú zvýšené riziko komplikácií súvisiacich s krvácaním a spojených s antikoaguláciou. Pri dávkovaní lepirudínu sa musí zvážiť možnosť poškodenia funkcie obličiek u starších pacientov. Pre starších pacientov nie je dávkovanie špecificky upravené. Úpravy dávkovania sú založené na funkcii obličiek, hmotnosti a aPTČ (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané štúdie na liekové interakcie.

Súčasná liečba trombolitikami (napr. rt-PA alebo streptokinázou) môže

- zvýšiť riziko komplikácií súvisiacich s krvácaním
- značne vystupňovať účinok Refludanu na predĺženie aPTČ.

Súčasná liečba derivátmi kumarínu (antagonisti vitamínu K) a liečivami, ktoré ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek môžu taktiež zvýšiť riziko krvácania.

Súčasná liečba s

- inhibítormi krvných doštičiek inými ako kyselina acetylsalicylová, ako sú tiklopidín alebo klopidoogrel,
- antagonistami receptora GpIIb/IIIa, ako sú eptifibatid, tirofiban alebo abciximab,
- inými inhibítormi trombínu, ako sú heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou nebolo hodnotené.

4.6 Gravidita a laktácia

Bezpečnosť Refludanu pre použitie u človeka počas gravidity a laktácie nebola stanovená.

Počas štandardnej skúšky na embryo-fetálnu toxicitu bol pozorovaný pokles počtu prežití matiek a mláďat.

V súčasnosti nie sú k dispozícii informácie o používaní Refludanu počas laktácie.

Refludan sa preto nesmie podávať tehotným ženám a dojčiacim matkám.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiadúcich účinkov, s ktorými sa pacienti liečení Refludanom stretli, bola vo všeobecnosti spojená s krvácaním (>1/10). Život ohrozujúce krvácanie (vrátane vnútorného krvácania) sa vyskytovalo zriedka (>1/1000 až 1/100) u pacientov s akútnym cievny syndrómom, ktorý bol

zahrnutý do klinických štúdií. Pri zintenzívnenom postmarketingovom pozorovaní pacientov s HIT typu II, sa vyskytlo smrteľné krvácanie u 1 % a intrakraniálne krvácanie u 0,2 % pacientov.

Nežiaduce účinky hlásené pri používaní Recludanu sú uvedené v nižšie zobrazenej tabuľke:

Veľmi časté (> 1/10), Časté (>1/100, <1/10), Menej časté (>1/1000, <1/100), Zriedkavé (>1/10 000, <1/1000), Veľmi zriedkavé (<1/10 000)		
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému		Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie
Cievne poruchy	Anémia alebo pokles hodnoty hemoglobínu bez zrejmej príčiny krvácania Hematóm Krvácanie z miest vpichu Epistax Hematúria Gastrointestinálne krvácanie Vaginálne krvácanie Rektálne krvácanie Pľúcne hemorágie Pooperačný hemotorax Hemoperikardium Vnútrolebkové krvácanie	Záplavy horúčavy Šok vrátane šoku so smrteľnými následkami
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ Stridor Dýchavičnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergické kožné reakcie (vrátane vyrážok) Svrbenie Žihľavka Angioedém (vrátane: edému tváre, edému jazyka, edému hrtanu)
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania		Horúčka Zimnica Reakcie v mieste vpichu, vrátane bolesti.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania môže byť zvýšené riziko krvácania.

V súčasnosti nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum proti lepirudínu. Ak nastane život ohrozujúce krvácanie a je podozrenie na nadmerné hladiny lepirudínu v plazme, musia sa nasledovať tieto odporúčania:

- Okamžite ZASTAVIŤ podávanie Recludanu
- Stanoviť aPTČ a iné koagulačné parametre ako je to vhodné
- Stanoviť hladinu hemoglobínu a pripraviť sa na transfúziu krvi
- Nasledovať obvyklé smernice pre terapiu šoku.

Okrem toho, individuálne hlásenia prípadov a *in-vitro* údaje naznačujú, že buď hemofiltrácia alebo hemodialýza (s použitím vysoko prietokových dialyzačných membrán s medzným bodom 50 000 Daltonov) môžu byť v tejto situácii prospešné.

Výsledky zo štúdií na prasatách ukázali, že aplikácia von Willebrandovho Faktora (vWF, 66 I.U./kg telesnej hmotnosti) značne zredukovala čas krvácania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká – priamy inhibítor trombínu, ATC kód: B01AE02

Lepirudín ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudín) je rekombinantný hirudín pochádzajúci z buniek kvasníc. Tento polypeptid pozostávajúci zo 65 aminokyselín má molekulovú hmotnosť 6979,5 Daltonov. Prirodzený hirudín je produkovaný pijavicami *Hirudo medicinalis* v stopových množstvách ako skupina vysoko homologických izopolypeptidov.

Lepirudín je vysoko špecifický priamy inhibítor trombínu. Jeho aktivita sa stanovuje chromogénnou skúškou. Jedna antitrombínová jednotka (ATJ) predstavuje množstvo hirudínu, ktoré neutralizuje jednu jednotku WHO prípravku trombínu 89/588. Špecifická aktivita lepirudínu je približne 16 000 ATJ/mg.

Jeho spôsob účinku je nezávislý od antitrombínu III. Doštičkový faktor 4 neinhibuje lepirudín. Jedna molekula hirudínu sa viaže na jednu molekulu trombínu a tak blokuje trombogénnu aktivitu trombínu. To má za následok ovplyvnenie všetkých na trombine závislých koagulačných skúšok, napr. hodnoty aPTČ vzrastajú v závislosti na dávke.

Klinické informácie o HIT typu II v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku (SChVL) sú založené na údajoch z dvoch prospektívnych skúšok zahŕňajúcich celkom 198 pacientov s HIT typu II liečených Recludanom. Ukázalo sa, že u pacientov s HIT typu II a tromboembolickou chorobou (125 pacientov) bola celková úmrtnosť počas obdobia štúdie približne 9 %, kým výskyt amputácií bol zaznamenaný v 6 % a nových tromboembolických komplikácií v 10 % prípadoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lepirudínu po intravenóznom podaní sú dobre popísané pomocou dvoj-kompartimentového modelu. Distribúcia je v podstate obmedzená na extracelulárnu tekutinu a je charakterizovaná začiatočným polčasom približne 10 minút. Eliminácia sa riadi postupom prvého poradia je charakterizovaná terminálnym polčasom asi 1,3 hodiny u mladých zdravých dobrovoľníkov.

Oba procesy, vylučovanie a metabolizmus, sa odohrávajú v obličkách a asi 45 % podanej dávky možno stanoviť v moči. Asi 35 % dávky sa vylučuje ako nezmenená látka.

Systémový klírens lepirudínu klesá úmerne s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie. U pacientov ženského pohlavia je systémový klírens asi o 25 % nižší v porovnaní s pacientami mužského pohlavia.

U starších pacientov je systémový klírens lepirudínu asi o 25 % nižší v porovnaní s mladými pacientami. Samotný vek zapríčiňuje zníženie klírens o 7 % medzi vekom 30 a 70 rokov. Väčšina rozdielov v klírens medzi mladými a staršími pacientami nastáva vďaka rozdielom v obličkových funkciách. U pacientov s terminálnou obličkovou nedostatočnosťou bol pozorovaný predĺžený eliminačný polčas približne o 2 dni.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Štúdie toxicity po jednorazových a opakovaných dávkach na myšiach, potkanoch a opiciach ukázali nežiaduce účinky, ktoré možno očakávať od nadmerného farmakodynamického účinku lepirudínu. U opíc sa objavili krvácania v retine. Okrem toho bola u potkanov pozorovaná slabá až stredná sinusová histiocytóza regionálnych lymfatických uzlín a zmenšené nánosy hemosiderínu v slezine. Protilátky hirudínu, ktoré sa objavili u niekoľkých liečených opíc viedli k predĺženiu terminálneho polčasu lepirudínu a k zvýšeniu systémovej expozície lepirudínu.

Mutagenicita

V štandardných skúškach nevykazoval lepirudín mutagénne ani klastogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- Manitol
- Hydroxid sodný na úpravu pH na 7

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky. Po rekonštitúcii: použite ihneď.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte ampulku vo vonkajšom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla (sklo typu I) uzavretá brómbutylovým gumovým infúznym uzáverom, plastovým vyklápacím viečkom a hliníkovým viečkom.

Balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 10 injekčnými liekovkami

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné odporúčania

- Rekonštitúcia a ďalšie riedenie musia byť vykonané v sterilných podmienkach.
- Na rekonštitúciu musia byť použité voda na injekciu alebo 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného.
- Pre ďalšie riedenie je vhodný 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy.
- Pre rýchlu a úplnú rekonštitúciu vstreknite 0,4 ml rozpúšťadla do vákuovej injekčnej liekovky a jemne ju pretrepte. Rekonštitúciou sa spravidla v priebehu menej ako 3 minút získa číry, bezfarebný roztok.
- Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené, alebo obsahujú častice.
- Rekonštituovaný roztok sa musí ihneď použiť.
- Prípravok sa pred podaním musí zahriať na izbovú teplotu.
- Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí vhodným spôsobom vyhodiť.
- Na injekčné podanie môžu byť použité len striekačky z polypropylénu.

Príprava roztoku Refludanu s koncentráciou 5 mg/ml

Pre intravenóznou bolusovú injekciu je potrebný roztok s koncentráciou 5 mg/ml:

- Rekonštitujte obsah jednej injekčnej liekovky (20 mg lepirudínu) v 0,4 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 5 mg/ml sa získa prenesením roztoku do sterilnej, jednorazovej injekčnej striekačky (s minimálnou kapacitou 5 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 4 ml.
- Konečný roztok sa podáva v závislosti na telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Príprava roztoku Recludanu s koncentráciou 2 mg/ml

Pre plynulú intravenóznú infúziu je potrebný roztok s koncentráciou 2 mg/ml:

- Rekonštitujte obsah dvoch injekčných liekoviek (každá obsahuje 20 mg lepirudínu) v 0,4 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 2 mg/ml sa získa prenesením oboch roztokov do jednej sterilnej, jednorazovej perfúzorovej injekčnej striekačky (s kapacitou 50 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 20 ml.
- Rýchlosť infúzie perfúzorového automatu musí byť nastavená v závislosti od telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).
- Perfúzorová injekčná striekačka musí byť vymieňaná minimálne každých 12 hodín po začatí infúzie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/97/035/003	REFLUDAN - 20 mg – Prášok na injekčný roztok alebo infúziu - 1 injekčná liekovka
EU/1/97/035/004	REFLUDAN - 20 mg - Prášok na injekčný roztok alebo infúziu - 10 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13-03-1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05-03-2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Refludan 50 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg lepirudínu

(Lepirudín je produkt rekombinantnej DNA pochádzajúci z buniek kvasníc)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok alebo infúziu

Biely až po takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Antikoagulácia u dospelých pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II a tromboembolickým ochorením liečených parenterálnou antitrombotickou terapiou.

Diagnóza musí byť potvrdená SHIAD (skúška na heparínom indukovanú aktiváciu doštičiek) alebo ekvivalentným testom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Refludanom musí byť iniciovaná pod dohľadom lekára skúseného v oblasti porúch koagulácie.

Začiatkové dávkovanie

Antikoagulácia u dospelých pacientov s HIT typu II and tromboembolickým ochorením:

- 0,4 mg / kg telesnej hmotnosti intravenózne ako bolusová dávka
- nasledovaná 0,15 mg / kg telesnej hmotnosti / hodina ako plynulá intravenózna infúzia po dobu 2 - 10 dní alebo dlhšiu, ak je to klinicky nutné.

Spravidla závisí dávkovanie na telesnej hmotnosti pacienta. To platí do telesnej hmotnosti 110 kg. U pacientov s telesnou hmotnosťou presahujúcou 110 kg nesmie byť dávkovanie zvýšené nad dávku prislúchajúcu telesnej hmotnosti 110 kg (pozri tiež tabuľky 2 a 3, nižšie).

Sledovanie a modifikácia dávkovacieho režimu Refludanu

Štandardné odporúčania

Sledovanie:

- Vo všeobecnosti má byť dávkovanie (rýchlosť infúzie) nastavené podľa aktivovaného parciálneho tromboplastinového času, aPTČ.
- Prvé stanovenie aPTČ sa musí urobiť 4 hodiny po začatí terapie Refludanom.
- aPTČ má byť monitorovaný aspoň raz denne. Častejšie stanovenia môžu byť nevyhnutné napríklad u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo so zvýšeným rizikom krvácania.

- Cieľové rozpätie (terapeutická šírka) pre aPTČ:
 - S použitím "Actin FS" alebo "Neothromtin" na automatizovaných koagulometroch je cieľové rozpätie pre aPTČ 1,5- až 3-násobným predĺžením normálnej kontrolnej hodnoty.
 - S inými činidlami musí byť horná hranica terapeutickej šírky aPTČ znížená na 2,5-násobné predĺženie normálnej kontrolnej hodnoty.
 - Na získanie špecifických a presných hraníc aPTČ môže byť laboratórny prístroj / používané skúšobné činidlo kalibrované pridaním 0,15 µg/ml lepirudínu (spodná hranica) a 1,5 µg/ml lepirudínu (horná hranica) ku štandardizovanej ľudskej plazme.

Úpravy dávky:

- Každá hodnota aPTČ mimo cieľového rozpätia musí byť pred vyvodením záverov o úpravách dávky ihneď potvrdená, okrem prípadov, kde je z klinických dôvodov nutné okamžite reagovať.
- Ak je potvrdená hodnota aPTČ nad cieľovým rozpätím, infúzia sa musí na dve hodiny zastaviť. Pri opakovanom spustení musí byť rýchlosť infúzie znížená o 50 % (dodatočná intravenózna bolusová dávka sa nepodáva). Hodnota aPTČ sa musí stanoviť opäť o 4 hodiny neskôr.
- Ak je potvrdená hodnota aPTČ pod cieľovým rozpätím, rýchlosť infúzie sa musí zvýšiť o 20 %. Hodnota aPTČ sa musí stanoviť opäť o 4 hodiny neskôr.
- Vo všeobecnosti nesmie rýchlosť infúzie prekročiť 0,21 mg/kg/hodina bez kontroly na koagulačné abnormality, ktoré môžu brániť zodpovedajúcej odpovedi aPTČ.

Odporúčania pre použitie u pacientov plánovaným prechodom na perorálnu antikoaguláciu

Ak je u pacienta plánované podávanie kumarínových derivátov (antagonistov vitamínu K) na perorálnu antikoaguláciu po terapii Recludanom, musí sa uplatniť nasledujúce: Kumarínové deriváty majú byť zavedené iba ak sa počet krvných doštičiek normalizuje. Navrhnutá udržiavacia dávka sa musí zahájiť bez uvádzacej dávky. Aby sa zamedzilo protrombotickým efektom pri zavedení kumarínu, pokračujte v parenterálnej antikoagulácii po dobu 4 až 5 dní (pre informáciu pozri písomnú informáciu pre používateľov perorálneho antikoagulantu). Podávanie parenterálneho prípravku možno zastaviť, keď sa Medzinárodný normalizovaný pomer (INR) stabilizuje v rozmedzí požadovaného cieľového rozpätia.

Odporúčania pre použitie u pacientov s poškodením funkcie obličiek

Keďže lepirudín sa takmer výhradne vylučuje a metabolizuje v obličkách (pozri tiež časť 5.2), pred podaním sa musí u pacienta vyšetriť funkcia obličiek. V prípade poškodenia funkcie obličiek sa relatívne predávkovanie môže vyskytnúť aj pri štandardnom dávkovacom režime. Preto musia byť v prípade známej alebo predpokladanej obličkovej nedostatočnosti (klírens kreatinínu pod 60 ml/min alebo hodnota kreatinínu nad 15 mg/l [133 µmol/l]) bolusová dávka a rýchlosť infúzie znížené.

V klinických skúškach nebol Recludan terapeuticky podávaný pacientom s HIT typu II trpiacim na závažné poškodenie funkcie obličiek. Nasledujúce dávkovacie odporúčania sú založené na štúdiách s jednou dávkou u malého počtu pacientov s poškodením funkcie obličiek. Preto sú tieto odporúčania iba predbežné.

Kedykoľvek je to možné, úpravy dávky musia byť založené na hodnote klírens kreatinínu získanej spoľahlivou metódou (24-hodinový odber vzoriek moču). Vo všetkých ostatných prípadoch je úprava dávky založená na hodnote kreatinínu.

V každom prípade musí byť bolusová dávka znížená na 0,2 mg / kg telesnej hmotnosti.

Rýchlosť infúzie musí byť znížená podľa tabuľky 1. Dodatočné sledovanie aPTČ je povinné.

Tabuľka 1: Zníženie rýchlosti infúzie u pacientov s poškodením funkcie obličiek

Klírens kreatinínu [ml/min]	Hodnota kreatinínu [mg/l (μmol/l)]	Upravená rýchlosť infúzie [% pôvodnej dávky]
45 – 60	16 – 20 (141 - 177)	50 %
30 – 44	21 – 30 (178 - 265)	30 %
15 – 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
pod 15*	nad 60 (530)*	Vyhnite sa alebo ZASTAVTE infúziu !*

* U pacientov s hemodialýzou alebo v prípade akútneho zlyhania obličiek (klírens kreatinínu pod 15 ml/min alebo hodnota kreatinínu nad 60 mg/l [530 μmol/l]), musí sa infúzia Recludanu vyhnúť alebo musí byť zastavená.

Ďalšie intravenózne bolusové dávky 0,1 mg / kg telesnej hmotnosti každý druhý deň možno zvažovať iba ak hodnoty aPTČ poklesli pod spodnú terapeutickú hranicu (pozri Sledovanie: cieľové rozpätie).

Spôsob podávania

Rekonštitujte lyofilizát ako je popísané v časti 6.6.

Začiatková intravenózna bolusová dávka:

Pre intravenóznou bolusovú injekciu je potrebný roztok s koncentráciou 5 mg/ml.

Intravenózna injekcia sa musí podávať pomaly.

Tabuľka 2: Príklady štandardného injekčného objemu v závislosti od telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť [kg]	Injekčný objem [ml]	
	Dávkovanie 0,4 mg / kg telesnej hmotnosti	Dávkovanie 0,2 mg / kg telesnej hmotnosti
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

Intravenózna infúzia:

Pre plynulú intravenóznou infúziu je potrebný roztok s koncentráciou 2 mg/ml.

Rýchlosť perfúzorového automatu [ml za hodinu] musí byť nastavená v závislosti od telesnej hmotnosti.

Tabuľka 3: Príklady štandardnej rýchlosti infúzie v závislosti od telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť [kg]	Rýchlosť infúzie [ml/h]	
	Dávkovanie 0,15 mg / kg telesnej hmotnosti / h	Dávkovanie 0,1 mg / kg telesnej hmotnosti / 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 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na lepirudín, hirudíny alebo na niektorú z pomocných látok
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6)

Refludan sa spravidla neodporúča podávať v prípade aktívneho krvácania alebo tendencie ku krvácaniu. Lekár musí pozorne zvážiť riziko podania Refludanu v porovnaní s jeho predpokladaným prínosom a vziať do úvahy možné opatrenia na kontrolu prípadov krvácania.

Toto zahŕňa najmä nasledujúce situácie so zvýšeným rizikom krvácania:

- Nedávne prepichnutie veľkých ciev alebo biopsia orgánov
- Anomália ciev alebo orgánov
- Nedávny cerebrovaskulárny úraz, mozgová príhoda alebo vnútromozgová operácia
- Ťažká nekontrolovaná hypertenzia
- Bakteriálna endokarditída
- Pokročilé poškodenie funkcie obličiek
- Hemoragická diatéza
- Nedávna závažná operácia
- Nedávne krvácanie (napr. vnútrolebkové, gastrointestinálne, vnútroočné, pľúcne)
- Zjavné znaky krvácania
- Nedávno aktívny peptický vred
- Vek > 65 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Anafylaxia: Refludan môže spôsobiť alergické reakcie vrátane anafylaxie a šoku (pozri časť 4.8). Fatálne anafylaktické reakcie boli hlásené u pacientov opakovane vystavených Refludanu v druhom a nasledujúcom chode liečby. Preto sa musia zvážiť alternatívne možnosti liečby pred rozhodnutím opätovne vystaviť pacienta Refludanu. Keďže tieto reakcie sú sprostredkované imunologicky, pacienti nedavno vystavení hirudínu alebo analógom hirudínu môžu vykazovať zvýšené riziko týchto reakcií. Liečba Refludanom sa má spustiť len na takom mieste, kde je ľahko prístupná lekárska pomoc a kde je dostupná liečba anafylaktických reakcií.
- Pacienti musia byť informovaní o tom, že im je podávaný Refludan.
- V prípade poškodenia funkcie obličiek môže relatívne predávkovanie nastať aj pri štandardnom dávkovacom režime. Preto musí ošetrojúci lekár pozorne zvážiť riziko podania lieku v porovnaní s jeho predpokladaným prínosom. Vylúčenie pacientov s poškodením funkcie obličiek z liečebného režimu lepidurínu môže byť nevyhnutné. Rýchlosť infúzie musí byť znížená v prípade známej alebo predpokladanej obličkovej nedostatočnosti (pozri časti 4.2 a 5.2).
- Nie sú k dispozícii skúsenosti s lepirudínom u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Cirhóza pečene môže tiež ovplyvniť vylučovanie lepirudínu obličkami.

Závažné poškodenie funkcie pečene (napr. cirhóza pečene) môže vystupňovať antikoagulačný účinok lepirudínu vzhľadom na poruchy koagulácie spôsobené zníženou tvorbou koagulačných faktorov závislých na vitamíne K.

- Tvorba antihirudínových protilátok bola pozorovaná u asi 40 % pacientov s HIT typu II a bola hlásená najmä keď doba liečby presiahla päť dní. To môže viesť k zvýrazneniu antikoagulačného účinku lepirudínu, pravdepodobne kvôli oneskorenej eliminácii aktívnych lepirudín-antihirudínových komplexov obličkami. Preto je nevyhnutné presne monitorovať aPTČ aj počas predĺženej terapie. Neboli zistené dôkazy neutralizácie lepirudínu alebo alergickej reakcie súvisiacej s pozitívnymi výsledkami testov na protilátky.
- Skúsenosti s kombinovanou terapiou trombolytickými liečivami u pacientov s HIT typu II sú veľmi obmedzené. Keďže je riziko závažného krvácania v tejto situácii značné, dávkovanie Refludanu sa musí podstatne znížiť. Optimálny dávkovací režim Refludanu nie je za týchto okolností známy.
- Pediatrické použitie: Bezpečnosť a účinnosť nebola u pediatrických pacientov stanovená.
- Starší ľudia: Pacienti v pokročilom veku majú zvýšené riziko komplikácií súvisiacich s krvácaním a spojených s antikoaguláciou. Pri dávkovaní lepirudínu sa musí zväžiť možnosť poškodenia funkcie obličiek u starších pacientov. Pre starších pacientov nie je dávkovanie špecificky upravené. Úpravy dávkovania sú založené na funkcii obličiek, hmotnosti a aPTČ (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané štúdie na liekové interakcie.

Súčasná liečba trombolitikami (napr. rt-PA alebo streptokinázou) môže

- zvýšiť riziko komplikácií súvisiacich s krvácaním
- značne vystupňovať účinok Refludanu na predĺženie aPTČ.

Súčasná liečba derivátmi kumarínu (antagonisti vitamínu K) a liečivami, ktoré ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek môžu taktiež zvýšiť riziko krvácania.

Súčasná liečba s

- inhibítormi krvných doštičiek inými ako kyselina acetylsalicylová, ako sú tiklopidín alebo klopidoogrel,
- antagonistami receptora GpIIb/IIIa, ako sú eptifibatid, tirofiban alebo abciximab,
- inými inhibítormi trombínu, ako sú heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou nebolo hodnotené.

4.6 Gravidita a laktácia

Bezpečnosť Refludanu pre použitie u človeka počas gravidity a laktácie nebola stanovená.

Počas štandardnej skúšky na embryo-fetálnu toxicitu bol pozorovaný pokles počtu prežití matiek a mláďat.

V súčasnosti nie sú k dispozícii informácie o používaní Refludanu počas laktácie.

Refludan sa preto nesmie podávať tehotným ženám a dojčiacim matkám.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiadúcich účinkov, s ktorými sa pacienti liečení Refludanom stretli, bola vo všeobecnosti spojená s krvácaním ($>1/10$). Život ohrozujúce krvácanie (vrátane vnútorného krvácania) sa vyskytovalo zriedka ($>1/1000$ až $1/100$) u pacientov s akútnym cievny syndrómom, ktorý bol

zahrnutý do klinických štúdií. Pri zintenzívnenom postmarketingovom pozorovaní pacientov s HIT typu II, sa vyskytlo smrteľné krvácanie u 1 % a intrakraniálne krvácanie u 0,2 % pacientov.

Nežiadúce účinky hlásené pri používaní Recludanu sú uvedené v nižšie zobrazenej tabuľke:

Veľmi časté (> 1/10), Časté (>1/100, <1/10), Menej časté (>1/1000, <1/100), Zriedkavé (>1/10 000, <1/1000), Veľmi zriedkavé (<1/10 000)		
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému		Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie
Cievne poruchy	Anémia alebo pokles hodnoty hemoglobínu bez zrejmej príčiny krvácania Hematóm Krvácanie z miest vpichu Epistax Hematúria Gastrointestinálne krvácanie Vaginálne krvácanie Rektálne krvácanie Pľúcne hemorágie Pooperačný hemotorax Hemoperikardium Vnútrolebkové krvácanie	Záplavy horúčavy Šok vrátane šoku so smrteľnými následkami
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ Stridor Dýchavičnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alergické kožné reakcie (vrátane vyrážok) Svrbenie Žihľavka Angioedém (vrátane: edému tváre, edému jazyka, edému hrtanu)
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania		Horúčka Zimnica Reakcie v mieste vpichu, vrátane bolesti.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania môže byť zvýšené riziko krvácania.

V súčasnosti nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum proti lepirudínu. Ak nastane život ohrozujúce krvácanie a je podozrenie na nadmerné hladiny lepirudínu v plazme, musia sa nasledovať tieto odporúčania:

- Okamžite ZASTAVIŤ podávanie Recludanu
- Stanoviť aPTČ a iné koagulačné parametre ako je to vhodné
- Stanoviť hladinu hemoglobínu a pripraviť sa na transfúziu krvi
- Nasledovať obvyklé smernice pre terapiu šoku.

Okrem toho, individuálne hlásenia prípadov a *in-vitro* údaje naznačujú, že buď hemofiltrácia alebo hemodialýza (s použitím vysoko prietokových dialyzačných membrán s medzným bodom 50 000 Daltonov) môžu byť v tejto situácii prospešné.

Výsledky zo štúdií na prasatách ukázali, že aplikácia von Willebrandovho Faktora (vWF, 66 I.U./kg telesnej hmotnosti) značne zredukovala čas krvácania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotická – priamy inhibítor trombínu, ATC kód: B01AE02

Lepirudín ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudín) je rekombinantný hirudín pochádzajúci z buniek kvasníc. Tento polypeptid pozostávajúci zo 65 aminokyselín má molekulovú hmotnosť 6979,5 Daltonov. Prirodzený hirudín je produkovaný pijavicami *Hirudo medicinalis* v stopových množstvách ako skupina vysoko homologických izopolypeptidov.

Lepirudín je vysoko špecifický priamy inhibítor trombínu. Jeho aktivita sa stanovuje chromogénnou skúškou. Jedna antitrombínová jednotka (ATJ) predstavuje množstvo hirudínu, ktoré neutralizuje jednu jednotku WHO prípravku trombínu 89/588. Špecifická aktivita lepirudínu je približne 16 000 ATJ/mg.

Jeho spôsob účinku je nezávislý od antitrombínu III. Doštičkový faktor 4 neinhibuje lepirudín. Jedna molekula hirudínu sa viaže na jednu molekulu trombínu a tak blokuje trombogénnu aktivitu trombínu. To má za následok ovplyvnenie všetkých na trombine závislých koagulačných skúšok, napr. hodnoty aPTČ vzrastajú v závislosti na dávke.

Klinické informácie o HIT typu II v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku (SChVL) sú založené na údajoch z dvoch prospektívnych skúšok zahŕňajúcich celkom 198 pacientov s HIT typu II liečených Recludanom. Ukázalo sa, že u pacientov s HIT typu II a tromboembolickou chorobou (125 pacientov) bola celková úmrtnosť počas obdobia štúdie približne 9 %, kým výskyt amputácií bol zaznamenaný v 6 % a nových tromboembolických komplikácií v 10 % prípadoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lepirudínu po intravenóznom podaní sú dobre popísané pomocou dvoj-kompartimentového modelu. Distribúcia je v podstate obmedzená na extracelulárnu tekutinu a je charakterizovaná začiatočným polčasom približne 10 minút. Eliminácia sa riadi postupom prvého poradia je charakterizovaná terminálnym polčasom asi 1,3 hodiny u mladých zdravých dobrovoľníkov.

Oba procesy, vylučovanie a metabolizmus, sa odohrávajú v obličkách a asi 45 % podanej dávky možno stanoviť v moči. Asi 35 % dávky sa vylučuje ako nezmenená látka.

Systémový klírens lepirudínu klesá úmerne s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie. U pacientov ženského pohlavia je systémový klírens asi o 25 % nižší v porovnaní s pacientami mužského pohlavia.

U starších pacientov je systémový klírens lepirudínu asi o 25 % nižší v porovnaní s mladými pacientami. Samotný vek zapríčiňuje zníženie klírens o 7 % medzi vekom 30 a 70 rokov. Väčšina rozdielov v klírens medzi mladými a staršími pacientami nastáva vďaka rozdielom v obličkových funkciách. U pacientov s terminálnou obličkovou nedostatočnosťou bol pozorovaný predĺžený eliminačný polčas približne o 2 dni.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Štúdie toxicity po jednorazových a opakovaných dávkach na myšiach, potkanoch a opiciach ukázali nežiaduce účinky, ktoré možno očakávať od nadmerného farmakodynamického účinku lepirudínu. U opíc sa objavili krvácania v retine. Okrem toho bola u potkanov pozorovaná slabá až stredná sinusová histiocytóza regionálnych lymfatických uzlín a zmenšené nánosy hemosiderínu v slezine. Protilátky hirudínu, ktoré sa objavili u niekoľkých liečených opíc viedli k predĺženiu terminálneho polčasu lepirudínu a k zvýšeniu systémovej expozície lepirudínu.

Mutagenicita

V štandardných skúškach nevykazoval lepirudín mutagénne ani klastogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- Manitol
- Hydroxid sodný na úpravu pH na 7

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky. Po rekonštitúcii: použite ihneď.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte ampulku vo vonkajšom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla (sklo typu I) uzavretá brómbutylovým gumovým infúznym uzáverom, plastovým vyklápacím viečkom a hliníkovým viečkom.

Balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 10 injekčnými liekovkami

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné odporúčania

- Rekonštitúcia a ďalšie riedenie musia byť vykonané v sterilných podmienkach.
- Na rekonštitúciu musia byť použité voda na injekciu alebo 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného.
- Pre ďalšie riedenie je vhodný 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy.
- Pre rýchlu a úplnú rekonštitúciu vstreknite 1 ml rozpúšťadla do vákuovej injekčnej liekovky a jemne ju pretrepte. Rekonštitúciou sa spravidla v priebehu menej ako 3 minút získa číry, bezfarebný roztok.
- Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené, alebo obsahujú častice.
- Rekonštituovaný roztok sa musí ihneď použiť.
- Prípravok sa pred podaním musí zahriať na izbovú teplotu.
- Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí vhodným spôsobom vyhodiť.
- Na injekčné podanie môžu byť použité len striekačky z polypropylénu.

Príprava roztoku Refludanu s koncentráciou 5 mg/ml

Pre intravenóznú bolusovú injekciu je potrebný roztok s koncentráciou 5 mg/ml:

- Rekonštituuje obsah jednej injekčnej liekovky (50 mg lepirudínu) v 1 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 5 mg/ml sa získa prenesením roztoku do sterilnej, jednorazovej injekčnej striekačky (s minimálnou kapacitou 10 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 10 ml.
- Konečný roztok sa podáva v závislosti na telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Príprava roztoku Refludanu s koncentráciou 2 mg/ml

Pre plynulú intravenóznú infúziu je potrebný roztok s koncentráciou 2 mg/ml:

- Rekonštituuje obsah dvoch injekčných liekoviek (každá obsahuje 50 mg lepirudínu) v 1 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 2 mg/ml sa získa prenesením oboch roztokov do jednej sterilnej, jednorazovej perfúzorovej injekčnej striekačky (s kapacitou 50 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 50 ml.
- Rýchlosť infúzie perfúzorového automatu musí byť nastavená v závislosti od telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).
- Perfúzorová injekčná striekačka musí byť vymieňaná minimálne každých 12 hodín po začatí infúzie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/97/035/001	REFLUDAN - 50 mg – Prášok na injekčný roztok alebo infúziu - 1 injekčná liekovka
EU/1/97/035/002	REFLUDAN - 50 mg - Prášok na injekčný roztok alebo infúziu - 10 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13-03-1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05-03-2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL: 20 mg x 1 injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Refludan 20 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu

lepirudín

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

1 injekčná liekovka obsahuje 20 mg lepirudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: manitol, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok alebo infúziu.

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Vnútrožilové použitie.

Rozpustíte obsah jednej injekčnej liekovky (20 mg lepirudínu) v 0,4 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Pred použitím je nevyhnutné ďalšie riedenie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.

Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte ampulku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok likvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/035/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL: 20 mg x 10 injekčných liekoviek

1. NÁZOV LIEKU

Refludan 20 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu
lepirudín

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

1 injekčná liekovka obsahuje 20 mg lepirudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: manitol, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 x 1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok alebo infúziu.

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Vnútrožilové použitie.
Rozpustíte obsah jednej injekčnej liekovky (20 mg lepirudínu) v 0,4 ml vody na injekciu alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Pred použitím je nevyhnutné ďalšie riedenie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.
Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte ampulku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok likvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/035/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY: 20 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Refludan 20 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu
Lepirudín
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

<EXP {MM/RRRR}>

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže {číslo}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL: 50 mg x 1 injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

**Refludan 50 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu
lepirudín**

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

1 injekčná liekovka obsahuje 50 mg lepirudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Tiež obsahuje: manitol, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok alebo infúziu.

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Vnútrožilové použitie.

Rozpustíte obsah jednej injekčnej liekovky (50 mg lepirudínu) v 1 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Pred použitím je nevyhnutné ďalšie riedenie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.
Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte ampulku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok likvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/035/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL: 50 mg x 10 injekčných liekoviek

1. NÁZOV LIEKU

**Refludan 50 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu
lepirudín**

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

1 injekčná liekovka obsahuje 50 mg lepirudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje: manitol, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 x 1 injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok alebo infúziu.

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Vnútrožilové použitie.

Rozpustíte obsah jednej injekčnej liekovky (50 mg lepirudínu) v 1 ml vody na injekciu alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Pred použitím je nevyhnutné ďalšie riedenie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.
Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávať ampulku vo vonkajšom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok likvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/97/035/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY: 50 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Refludan 50 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu
Lepirudín
Vnútrožilové použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

<EXP {MM/RRRR}>

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č.šarže {číslo}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA: INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Refludan 20 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu Lepirudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Refludan a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Refludan
3. Ako užívať Refludan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Refludan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE REFLUDAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Refludan je antitrombotické liečivo.

Antitrombotiká sú liečivá zabráňujúce tvorbe krvných zrazenín (trombóza).

Refludan sa používa na antikoaguláciu u dospelých pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II a tromboembolickým ochorením, ktoré si vyžaduje injekčné podávanie antitrombotických liečiv. HIT typu II je ochorenie, ktoré sa môže objaviť potom, ako vám boli podané liečivá obsahujúce heparín. Vyvoláva určitú formu alergie na heparín. Môže viesť k príliš nízkemu počtu krvných doštičiek a/alebo tvorbe zrazenín vo vašich cievach (trombóza).

To môže dodatočne viesť k ukladaniu zrazenín v orgánoch.

2. SKÔR AKO UŽIJETE REFLUDAN

Neužívajte Refludan.

- keď ste alergický (precitlivенý) na lepirudín, hirudíny alebo niektorú z ďalších zložiek Refludanu.
- keď ste tehotná alebo dojčíte.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Refludane

Keď máte náchylnosť na krvácanie, váš lekár uvaží riziko spojené s podávaním Refludanu v porovnaní s jeho prínosom. Preto prosím oznámte vášmu lekárovi, ak máte alebo ste mali:

- Nedávno prepichnutie veľkých ciev alebo orgánov
- Anomáliu ciev alebo orgánov
- Nedávno mŕtvicu, úraz alebo operáciu mozgu
- Vysoký krvný tlak
- Zápal vnútornej srdcovej blany
- Pokročilé ochorenie obličiek
- Závažnú náchylnosť na krvácanie
- Nedávno závažnú operáciu
- Nedávno krvácanie (napr. v mozgu, žalúdku/tenkom čreve, oku, pľúcach)
- Zjavné znaky krvácania

- Nedávno aktívny peptický vred
- Vek > 65 rokov

Prosím informujte vášho lekára, ak trpíte zníženou funkciou obličiek alebo cirhózou pečene (pokročilé ochorenie pečene), pretože v tom prípade lekár zníži dávkovanie.

Taktiež musíte vášho lekára informovať v prípade, že ste už niekedy používali Refludan, hirudín alebo analógy hirudínu.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky podávané za účelom rozpustenia krvných zrazenín alebo tablety k prevencii tvorby zrazenín (kumaríny) môžu zvýšiť riziko krvácania ak sa podajú v rovnakom čase.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Refludan sa nesmie podávať tehotným ženám a dojčiacim matkám.

3. AKO UŽÍVAŤ REFLUDAN

Váš lekár stanoví a skontroluje dávkovanie a trvanie vašej liečby Refludanom podľa vášho klinického stavu, vašej telesnej hmotnosti a určitých laboratórnych hodnôt.

Ak máte dojem, že účinok Refludanu je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Refludan rozpustený v príslušnom rozpúšťadle bude do žily podaný injekčne a potom infúzne.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Refludan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (aspoň 1 z 10 ľudí)

- Krvácanie

Hlásené prípady krvácania zahŕňajú:

Anémiu alebo pokles hodnoty hemoglobínu bez zrejmej príčiny krvácania, tvorbu modrín, krvácanie z miest vpichu, krvácanie z nosa, krv v moči, gastrointestinálne krvácanie, vaginálne krvácanie, rektálne krvácanie, pľúcne hemorágie, krvácanie do dutiny hrudnej a okolo srdca po operácii, krvácanie do mozgu.

Ťažké krvácanie a obzvlášť vnútrolebkové krvácanie môže byť fatálne.

V zosilnenom post-marketingovom pozorovaní bolo hlásené smrteľné krvácanie hlásené u 1 % a vnútrolebkové krvácanie u 0,2 % pacientov s HIT typu II.

Ťažké krvácanie môže viesť ku zníženiu objemu cirkulujúcej krvi, nízkemu tlaku krvi, šoku a ich klinickým následkom.

Zriedkavé (ovplyvnených je menej ako 1 z 1000 ľudí)

- Alergické kožné reakcie (vrátane vyrážok), svrbenie, návaly tepla, horúčka, zimnica.
- Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane urtikárie, ťažkostí s dýchaním (napr. pozostávajúcich z kŕčov), kašľa, ostrého zvuku počas dýchania, nahromadenie vody v tele a vo vnútorných stenách ciev (vrátane: edému tváre, edému jazyka, edému hrtanu). V ťažkých prípadoch môžu tieto viesť k šoku a smrti.
- Reakcie v mieste vpichu, vrátane bolesti.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ REFLUDAN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Refludan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a ampulke za EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

Ampulku uchovávajte vo vonkajšom obale.

Nepoužívajte Refludan, ak je rozpustený roztok zakalený alebo obsahuje častice.

Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí vhodným spôsobom vyhodiť.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Refludan obsahuje

Liečivo je lepirudín, rekombinačný DNA produkt, ktorý sa získava z kvasničných buniek.

Ďalšie zložky sú mannitol (E421) a hydroxid sodný na úpravu pH.

Ako vyzerá Refludan a obsah balenia

Refludan je biely prášok na injekčný roztok alebo infúziu, ktorý sa dodáva v ampulkách s obsahom 20 mg lepirudínu. Refludan je dostupný v baleniach po 1 alebo 10 ampulkách. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená {dátum}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

<-----
Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom:

Všeobecné odporúčania

- Rozpustenie a ďalšie riedenie musia byť vykonané v sterilných podmienkach.
- Na rozpustenie musia byť použité voda na injekciu alebo 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného.
- Pre ďalšie riedenie je vhodný 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy.
- Pre rýchle a úplné rozpustenie vstreknite 0,4 ml rozpúšťadla do vákuovej injekčnej liekovky a jemne ju pretrepte. Rozpustením sa spravidla v priebehu menej ako 3 minút získa číry, bezfarebný roztok.
- Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené, alebo obsahujú častice.
- Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.
- Prípravok sa pred podaním musí zahriať na izbovú teplotu.
- Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí vhodným spôsobom vyhodiť.
- Na injekčné podanie môžu byť použité len striekačky z polypropylénu.

Príprava roztoku Refludanu s koncentráciou 5 mg/ml

Pre intravenóznú bolusovú injekciu je potrebný roztok s koncentráciou 5 mg/ml:

- Rozpustíte obsah jednej injekčnej liekovky (20 mg lepirudínu) v 0,4 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 5 mg/ml sa získa prenesením roztoku do sterilnej, jednorazovej injekčnej striekačky (s minimálnou kapacitou 5 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 4 ml.
- Konečný roztok sa podáva v závislosti na telesnej hmotnosti.

Príprava roztoku Refludanu s koncentráciou 2 mg/ml

Pre plynulú intravenóznú infúziu je potrebný roztok s koncentráciou 2 mg/ml:

- Rozpustíte obsah dvoch injekčných liekoviek (každá obsahuje 20 mg lepirudínu) v 0,4 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 2 mg/ml sa získa prenesením oboch roztokov do jednej sterilnej, jednorazovej perfúzorovej injekčnej striekačky (s kapacitou 50 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 20 ml.
- Rýchlosť infúzie perfúzorového automatu musí byť nastavená v závislosti od telesnej hmotnosti.
- Perfúzorová injekčná striekačka musí byť vymieňaná minimálne každých 12 hodín po začatí infúzie.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA: INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Refludan 50 mg prášok na injekčný roztok alebo infúziu Lepirudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Refludan a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Refludan
3. Ako užívať Refludan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Refludan
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE REFLUDAN A NA ČO SA POUŽÍVA

Refludan je antitrombotické liečivo.

Antitrombotiká sú liečivá zabráňujúce tvorbe krvných zrazenín (trombóza).

Refludan sa používa na antikoaguláciu u dospelých pacientov s heparínom indukovanou trombocytopéniou (HIT) typu II a tromboembolickým ochorením, ktoré si vyžaduje injekčné podávanie antitrombotických liečiv. HIT typu II je ochorenie, ktoré sa môže objaviť potom, ako vám boli podané liečivá obsahujúce heparín. Vyvoláva určitú formu alergie na heparín. Môže viesť k príliš nízkemu počtu krvných doštičiek a/alebo tvorbe zrazenín vo vašich cievach (trombóza).

To môže dodatočne viesť k ukladaniu zrazenín v orgánoch.

2. SKÔR AKO UŽIJETE REFLUDAN

Neužívajte Refludan.

- keď ste alergický (precitlivенý) na lepirudín, hirudíny alebo niektorú z ďalších zložiek Refludanu.
- keď ste tehotná alebo dojčíte.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Refludane

Keď máte náchylnosť na krvácanie, váš lekár uvaží riziko spojené s podávaním Refludanu v porovnaní s jeho prínosom. Preto prosím oznámte vášmu lekárovi, ak máte alebo ste mali:

- Nedávno prepichnutie veľkých ciev alebo orgánov
- Anomáliu ciev alebo orgánov
- Nedávno mŕtvicu, úraz alebo operáciu mozgu
- Vysoký krvný tlak
- Zápal vnútornej srdcovej blany
- Pokročilé ochorenie obličiek
- Závažnú náchylnosť na krvácanie
- Nedávno závažnú operáciu
- Nedávno krvácanie (napr. v mozgu, žalúdku/tenkom čreve, oku, pľúcach)
- Zjavné znaky krvácania

- Nedávno aktívny peptický vred
- Vek > 65 rokov

Prosím informujte vášho lekára, ak trpíte zníženou funkciou obličiek alebo cirhózou pečene (pokročilé ochorenie pečene), pretože v tom prípade lekár zníži dávkovanie.

Taktiež musíte vášho lekára informovať v prípade, že ste už niekedy používali Refludan, hirudín alebo analógy hirudínu.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky podávané za účelom rozpustenia krvných zrazenín alebo tablety k prevencii tvorby zrazenín (kumaríny) môžu zvýšiť riziko krvácania ak sa podajú v rovnakom čase.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Refludan sa nesmie podávať tehotným ženám a dojčiacim matkám.

3. AKO UŽÍVAŤ REFLUDAN

Váš lekár stanoví a skontroluje dávkovanie a trvanie vašej liečby Refludanom podľa vášho klinického stavu, vašej telesnej hmotnosti a určitých laboratórnych hodnôt.

Ak máte dojem, že účinok Refludanu je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Refludan rozpustený v príslušnom rozpúšťadle bude do žily podaný injekčne a potom infúzne.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Refludan môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (aspoň 1 z 10 ľudí)

- Krvácanie

Hlásené prípady krvácania zahŕňajú:

Anémiu alebo pokles hodnoty hemoglobínu bez zrejmej príčiny krvácania, tvorbu modrín, krvácanie z miest vpichu, krvácanie z nosa, krv v moči, gastrointestinálne krvácanie, vaginálne krvácanie, rektálne krvácanie, pľúcne hemorágie, krvácanie do dutiny hrudnej a okolo srdca po operácii, krvácanie do mozgu.

Ťažké krvácanie a obzvlášť vnútrolebkové krvácanie môže byť fatálne.

V zosilnenom post-marketingovom pozorovaní bolo hlásené smrteľné krvácanie hlásené u 1 % a vnútrolebkové krvácanie u 0,2 % pacientov s HIT typu II.

Ťažké krvácanie môže viesť ku zníženiu objemu cirkulujúcej krvi, nízkemu tlaku krvi, šoku a ich klinickým následkom.

Zriedkavé (ovplyvnených je menej ako 1 z 1000 ľudí)

- Alergické kožné reakcie (vrátane vyrážok), svrbenie, návaly tepla, horúčka, zimnica.
- Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie vrátane urtikárie, ťažkostí s dýchaním (napr. pozostávajúcich z kŕčov), kašľa, ostrého zvuku počas dýchania, nahromadenie vody v tele a vo vnútorných stenách ciev (vrátane: edému tváre, edému jazyka, edému hrtanu). V ťažkých prípadoch môžu tieto viesť k šoku a smrti.
- Reakcie v mieste vpichu, vrátane bolesti.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ REFLUDAN

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Refludan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšom obale a ampulke za EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

Ampulku uchovávajte vo vonkajšom obale.

Nepoužívajte Refludan, ak je rozpustený roztok zakalený alebo obsahuje častice.

Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí vhodným spôsobom vyhodiť.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Refludan obsahuje

Liečivo je lepirudín, rekombinačný DNA produkt, ktorý sa získava z kvasničných buniek.

Ďalšie zložky sú mannitol (E421) a hydroxid sodný na úpravu pH.

Ako vyzerá Refludan a obsah balenia

Refludan je biely prášok na injekčný roztok alebo infúziu, ktorý sa dodáva v ampulkách s obsahom 50 mg lepirudínu. Refludan je dostupný v baleniach po 1 alebo 10 ampulkách. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená {dátum}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

<-----
Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom:

Všeobecné odporúčania

- Rozpustenie a ďalšie riedenie musia byť vykonané v sterilných podmienkach.
- Na rozpustenie musia byť použité voda na injekciu alebo 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného.
- Pre ďalšie riedenie je vhodný 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy.
- Pre rýchle a úplné rozpustenie vstreknite 1 ml rozpúšťadla do vákovej injekčnej liekovky a jemne ju pretrepte. Rozpustením sa spravidla v priebehu menej ako 3 minút získa číry, bezfarebný roztok.
- Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené, alebo obsahujú častice.
- Rozpustený roztok sa musí ihneď použiť.
- Prípravok sa pred podaním musí zahriať na izbovú teplotu.
- Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí vhodným spôsobom vyhodiť.
- Na injekčné podanie môžu byť použité len striekačky z polypropylénu.

Príprava roztoku Refludanu s koncentráciou 5 mg/ml

Pre intravenóznú bolusovú injekciu je potrebný roztok s koncentráciou 5 mg/ml:

- Rozpustíte obsah jednej injekčnej liekovky (50 mg lepirudínu) v 1 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 5 mg/ml sa získa prenesením roztoku do sterilnej, jednorazovej injekčnej striekačky (s minimálnou kapacitou 10 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 10 ml.
- Konečný roztok sa podáva v závislosti na telesnej hmotnosti.

Príprava roztoku Refludanu s koncentráciou 2 mg/ml

Pre plynulú intravenóznú infúziu je potrebný roztok s koncentráciou 2 mg/ml:

- Rozpustíte obsah dvoch injekčných liekoviek (každá obsahuje 50 mg lepirudínu) v 1 ml vody na injekciu alebo v 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného.
- Konečná koncentrácia 2 mg/ml sa získa prenesením oboch roztokov do jednej sterilnej, jednorazovej perfúzorovej injekčnej striekačky (s kapacitou 50 ml) a ďalším zriedením 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy na celkový objem 50 ml.
- Rýchlosť infúzie perfúzorového automatu musí byť nastavená v závislosti od telesnej hmotnosti.
- Perfúzorová injekčná striekačka musí byť vymieňaná minimálne každých 12 hodín po začatí infúzie.