DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Refludan 20 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje 20 mg lepirudina.

(Lepirudin je rekombinantni produkt DNA, pridobljen iz celic kvasovk)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Antikoagulacija pri odraslih bolnikih, ki imajo s heparinom inducirano trombocitopenijo (HIT) tipa II in tromboembolijo, ki zahteva parenteralno antitrombotično zdravljenje.

Diagnoza mora biti potrjena s testom aktivacije trombocitov s heparinsko indukcijo (HIPAA) ali z drugim enakovrednim testom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Refludanom se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem koagulacijskih motenj.

Začetni odmerek

Antikoagulacija pri odraslih bolnikih s HIT tipa II in tromboembolijo:

– 0,4 mg / kg telesne mase intravensko v obliki bolusa
– temu sledi 0,15 mg / kg telesne mase / uro v obliki neprekinjene intravenske infuzije, ki traja 2 – 10 dni, ali tudi dlje, če je to klinično potrebno.

Običajno je odmerjanje odvisno od bolnikove telesne mase. To velja za telesno maso do 110 kg. Pri bolnikih, katerih telesna masa presega 110 kg, odmerjanja ne smemo povečevati nad mejo, ki je določena za odmerek pri telesni masi 110 kg (glejte tudi preglednici 2 in 3 spodaj).

Spremljanje in prilagajanje sheme odmerjanja Refludana

Standardna priporočila

Spremljanje:
– Na splošno mora biti odmerjanje (hitrost indundiranja) prilagojena aktiviranemu parcialnemu tromboplastinskemu času (aPTT).
– Prvo določanje vrednosti aPTT se mora opraviti 4 ure po začetku zdravljenja z Refludanom.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

– aPTT je potrebno preverjati vsaj enkrat dnevno. Bolj pogoste meritve so lahko potrebne npr. pri bolnikih z okvaro ledvic ali s povečanim tveganjem za pojav krvavitev.
– Ciljno območje (terapevtsko okno) za aPTT:
  - Ob uporabi reagentov »Actin FS« ali »Neothromtin« na avtomatiziranih merilcih koagulacije je bilo ciljno območje za aPTT od 1,5- do 3-krat daljši od normalnih kontrolnih vrednosti.
  - Pri ostalih reagentih mora biti zgornja meja terapevtskega okna aPTT zmanjšana na 2,5-kratno podaljšanje normalnih kontrolnih vrednosti.
  - Da bi dobili specifične in točne mejne vrednosti aPTT, se lahko laboratorijsko opremo / uporabljeni testni reagent kalibrira tako, da se standardizirano humano plazmo obdela z 0,15 μg/ml lepirudina (spodnja meja) in 1,5 μg/mLlepirudina (zgornja meja).

Prilagajanje odmerka:
– Vsako vrednost aPTT izven ciljnega območja je treba pred odločitvijo glede spremembe odmerka najprej potrditi, razen v primeru, ko obstajajo klinični razlogi za takojšnje ukrepanje.
– Če potrjena vrednost aPTT presega ciljno območje, je treba infundiranje za 2 uri prekiniti. Po ponovnem začetku infundiranja je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % (brez dajanja dodatnega i.v. bolusa). Vrednost aPTT se ponovno določa 4 ure kasneje.
– Če je potrjena vrednost aPTT pod ciljnim območjem, je treba hitrost infundiranja povečati za 20 %. Vrednost aPTT se ponovno določa 4 ure kasneje.
– Na splošno pa hitrost infundiranja ne sme presegati 0,21 mg/kg/h brez predhodnega ugotavljanja morebitnih koagulacijskih nepravilnosti, ki bi lahko preprečevale ustrezen odgovor aPTT.

<u>Priporočila za uporabo pri bolnikih, za katere je načrtovan prehod na peroralno antikoagulacijsko zdravljenje</u>

Če se pri bolniku po zdravljenju z Refludanom načrtuje uvedba peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja s kumarinskimi derivati (antagonisti vitamina K), je treba upoštevati naslednje: kumarinski derivati se lahko začnejo uvajati šele takrat, ko je dosežena normalizacija števila trombocitov. Z nameravanim vzdrževalnim odmerkom je treba pričeti brez predhodnega začetnega odmerka. Da ob uvedbi kumarina ne bi prišlo do protrombotičnega učinka, je treba s peroralnim antikoagulacijskim zdravljenjem nadaljevati še 4 do 5 dni (glejte navodila, ki so priložena peroralnemu antikoagulantu). Parenteralno sredstvo se lahko ukine, ko se internacionalno normalizirano razmerje (INR) stabilizira znotraj zaželenega območja.

<u>Priporočila za uporabo pri bolnikih z okvaro ledvic</u>

Ker se lepirudin izloča in presnavlja skoraj izključno preko ledvic (glejte tudi poglavje 5.2), je treba pred dajanjem upoštevati bolnikovo ledvično funkcijo. V primeru ledvične okvare lahko pride do prevelikega odmerka tudi ob standardni shemi odmerjanja. Zato je treba v primeru potrjene ledvične insuficience ali suma na okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min ali vrednost kreatinina > 15 mg/l [133 μmol/l]) bolusni odmerek in hitrost infundiranja ustrezno zmanjšati.

V kliničnih preskušanjih bolniki z HIT tipa II in pomembno okvaro ledvic niso bili zdravljeni z Refludanom. Priporočila za odmerjanje, ki so navedena v nadaljevanju, temeljijo na študijah enkratnega odmerjanja pri majhnem številu bolnikov z okvaro ledvic. Ta priporočila je zato treba jemati s pridržkom.

Kadarkoli je mogoče, mora prilagajanje odmerka temeljiti na vrednostih očistka kreatinina, ki so bile izmerjene z zanesljivo metodo (24-urno zbiranje urina). V vseh drugih primerih se odmerek prilagaja na podlagi vrednosti kreatinina.

V vsakem primeru je treba bolusni odmerek zmanjšati na 0,2 mg/kg telesne mase.

Hitrost infundiranja je treba zmanjšati, kot je navedeno v preglednici 1. Obvezno je dodatno spremljanje vrednosti aPTT.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Preglednica 1: Zmanjšanje hitrosti infundiranja pri bolnikih z okvaro ledvic

Očistek kreatinina [ml/min]	**Vrednost kreatinina** [mg/l (μmol/l)]	**Prilagojeni pretok infuzije** [% originalnega odmerka]
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)*	izogibajte se uporabi ali PREKINITE infundiranje*

* Pri bolnikih na hemodializi ali v primeru akutne odpovedi ledvic (očistek kreatinina pod 15 ml/min ali vrednost kreatinina nad 60 mg/l [530 (mol/l]) se je treba infundiranju Refludana izogibati ali ga prekiniti.
Samo v primeru, če so se vrednosti aPTT zmanjšale pod spodnjo terapevtsko mejo (glejte Spremljanje in nadzor: ciljno območje), je dovoljena nadaljnja uporaba intravenskih bolusnih odmerkov po 0,1 mg/kg telesne mase vsak drugi dan.

Način dajanja

Rekonstituirajte liofilizat, kot je opisano v poglavju 6.6.

Začetni intravenski bolus:

Za injekcijo intravenskega bolusa potrebujemo raztopino v koncentraciji 5 mg/ml.
Intravensko injekcijo je treba aplicirati počasi.

Preglednica 2: Primeri standardnih injekcijskih volumnov glede na telesno maso

Telesna masa [kg]	**Injekcijski volumen** [ml]	
	Odmerek 0,4 mg/kg telesne mase	**Odmerek 0,2** mg/kg telesne mase
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

Intravenska infuzija:

Za neprekinjeno intravensko infuzijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 2 mg/ml.
Hitrost perfuzorja [mL na uro] je treba nastaviti glede na telesno maso.

Preglednica 3: Primeri standardnih infuzijskih hitrosti glede na telesno maso

Telesna masa [kg]	**Infuzijska hitrost** [ml/h]	
	Odmerek 0,15 mg/kg telesne mase /h	**Odmerek 0,1** mg/kg telesne mase /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

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

4.3 Kontraindikacije

- znana preobčutljivost za lepirudin, hirudine ali za katero od pomožnih snovi
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)

V primeru akutne krvavitve ali nagnjenosti h krvavitvam uporaba Refludana običajno ni priporočljiva. Zdravnik mora skrbno pretehtati tveganje ob uporabi Refludana v primerjavi s pričakovanimi koristmi ter pri tem upoštevati možne ukrepe za obvladovanje krvavitev.

To velja še zlasti za naslednja stanja s povečanim tveganjem krvavitve:
- nedavna punkcija večjih žil ali biopsija organov
- nepravilnosti ožilja ali organov
- nedavni cerebrovaskularni insult, kap ali možganska operacija
- huda neobvladana hipertenzija
- bakterijski enodkarditis
- napredovala okvara ledvic
- hemoragična diateza
- nedavni večji operativni poseg
- nedavna krvavitev (npr. intrakranialna, gastrointestinalna, intraokularna, pljučna)
- prikriti znaki krvavitve
- nedavno aktivna želodčna razjeda
- starost > 65 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Anafilaksa: Refludan lahko povzroči alergijske reakcije, vključno z anafilakso in šokom (glejte poglavje 4.8). Poročajo o usodnih anafilaktičnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili ob drugem ali nadaljnjih terapevtskih ciklusih ponovno izpostavljeni Refludanu. Zato je pred odločitvijo za ponovno izpostavitev bolnika Refludanu treba upoštevati možnost drugih načinov zdravljenja. Ker so te reakcije imunsko pogojene, obstaja povečano tveganje pri bolnikih, ki so bili pred nedavnim izpostavljeni hirudinu ali analogu hirudina. Zdravljenje z Refludanom se mora začeti v ustanovi, kjer je v vsakem trenutku na voljo zdravniška pomoč in kjer je dostopno vse potrebno za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.
- Bolniki morajo biti obveščeni, da so dobili Refludan.
- V primeru ledvične okvare lahko pride do relativnega prevelikega odmerka tudi ob standardni shemi odmerjanja. Zdravnik mora skrbno pretehtati tveganje uporabe v primerjavi s pričakovanimi koristmi. Bolnike z okvaro ledvic bo morda potrebno izključiti iz zdravljenja z lepirudinom. V primeru potrjene ledvične insuficience ali suma na okvaro ledvic je treba zmanjšati hitrost infundiranja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Ni poročil o izkušnjah z lepirudinom pri bolnikih s pomembno okvaro jeter. Jetrna ciroza lahko vpliva tudi na izločanje lepirudina preko ledvic.
  Resna okvara jeter (npr. jetrna ciroza) lahko poveča antikoagulacijski učinek lepirudina zaradi koagulacijskih defektov, ki so posledica zmanjšane tvorbe od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev.
- Pri 40 % bolnikov s HIT tipa II so opazili tvorbo protiteles proti hirudinu, poročila pa jih omenjajo zlasti v povezavi z zdravljenjem, ki je trajalo dlje kot 5 dni. To lahko privede do povečanega antikoagulacijskega učinka lepirudina, verjetno zaradi podaljšanega izločanja aktivnih kompleksov lepirudin-antihirudin. Zato je potrebno strogo spremljanje vrednosti aPTT tudi med dolgotrajnim zdravljenjem. Ni dokazov za nevtralizacijo lepirudina ali za alergijsko reakcijo, povezano s pozitivnimi rezultati testiranja na protitelesa.
- Izkušenj s kombinirano terapijo s trombolitičnimi zdravili pri bolnikih s HIT tipa II je zelo malo. Ker je v takih primerih tveganje za pojav hude krvavitve precejšnje, je treba odmerek Refludana bistveno zmanjšati. Optimalen način odmerjanja Refludana v teh okoliščinah ni znan.
- Uporaba v pediatriji: Varnosti in učinkovitosti uporabe pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali.

Zdravilo ima veljavno dovoljenje za promet

– Starostniki: Pri starejših bolnikih je tveganje zapletov s krvavitvami zaradi antikoagulacijske terapije večje. Pri odmerjanju lepirudina je treba pri starejših bolnikih upoštevati možnost morebitne okvare ledvic. Specifičnih prilagoditev odmerjanja za starejše bolnike ni. Odmerjanje se prilagaja glede na delovanje ledvic, telesno maso in aPTT (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Raziskave interakcij niso bile izvedene.

Sočasno zdravljenje s trombolitiki (npr. rt-PA ali streptokinazo) lahko:
– poveča tveganje zapletov s krvavitvami
– značilno poveča učinek Refludana na podaljšanje aPTT.

Sočasno zdravljenje s kumarinskimi derivati (antagonisti vitamina K) in zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov, lahko tudi povečajo tveganje za pojav krvavitev.

Sočasna uporaba z
- zaviralci agregacije trombocitov (razen acetilsalicilne kisline), kot so tiklopidin ali klopidogrel,
- antagonisti receptorjev GpIIb/IIIa, kot so eptifibatid, tirofiban ali abciksimab,
- drugimi zaviralci trombina, kot so nizkomolekularni heparini,
ni bila ocenjena.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varnosti Refludana med nosečnostjo ali v obdobju dojenja pri ljudeh niso ugotavljali.
V standardnem preskušanju toksičnosti za zarodek in plod je bilo ugotovljeno zmanjšano preživetje zaroda in matere.

Zaenkrat ni na voljo podatkov o uporabi Refludana v obdobju dojenja.

Refludana se zato ne sme dajati nosečnicam in doječim materam.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Navedba smiselno ni potrebna.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z Refludanom, je bila večinoma povezana s krvavitvami (>1/10). O življenjsko nevarnih krvavitvah (vključno z intrakranialnimi krvavitvami) so poročali občasno (>1/1.000 do < 1/100) pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki so bili vključeni v klinične študije. V intenzivnem postmarketinškem spremljanju bolnikov s HIT tipa II so poročali o pojavu krvavitev s smrtnim izidom pri 1 % bolnikov, o pojavu intrakranialnih krvavitev pa pri 0,2 % bolnikov.

Neželeni učinki Refludana, o katerih so poročali, so prikazani v spodnji tabeli:

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Zelo pogosti (>1/10); Pogosti (>1/100, <1/10); Občasni (>1/1.000 <1/100); Redki (>1/10.000 <1/1.000); Zelo redki (<1/10.000)		
Organski sistem	Zelo pogosti	Redki
Bolezni imunskega sistema		Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije
Žilne bolezni	Anemija ali padec vrednosti hemoglobina brez očitnih izvorov krvavitve Hematom Krvavitev iz mesta punkcije Epistaksa Hematurija Gastrointestinalna krvavitev Vaginalna krvavitev Rektalna krvavitev Pljučna hemoragija Pooperativni hemotoraks Hemoperikardij Krvavitev v osrčnik	Navali vročine Šok, vključno s šokom s smrtnim izidom
Bolezni dihal, prsnega koža in mediastinalnega prostora		Kašelj Stridor Dispneja
Bolezni kože in podkožja		Alergijske kožne reakcije (vključno z izpuščajem) Pruritus Urtikarija Angioedem (vključno z edemom obraza, edemom jezika, edemom grla)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Zvišana telesna temperatura Mrzlica Reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko poveča tveganje zapletov s krvavitvami.

Specifičnega antidota proti lepirudinu do sedaj še nimamo. Ob pojavu življenjsko nevarne krvavitve in sumu na prevelike koncentracije lepirudina v plazmi je treba ukrepati v skladu z naslednjimi priporočili:

– takoj PREKINITE z dajanjem Refludana;
– določite aPTT in druge ustrezne koagulacijske parametre;
– določite hemoglobin in pripravite vse potrebno za transfuzijo krvi;
– upoštevajte navodila za terapijo šoka.

Nadalje je iz posameznih prikazov primerov in *in vitro* podatkov razvidno, da je lahko v tem primeru koristna hemofiltracija ali hemodializa (ob uporabi visokopretočnih membran z mejno vrednostjo 50.000 daltonov).

Rezultati študij na prašičih so pokazali, da je uporaba von Willebrandovega faktorja (vWF, 66 i.e./kg telesne mase) opazno skrajšala čas krvavitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki - direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AEO2

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) je rekombinantni hirudin, pridobljen iz celic kvasovk). Polipeptid, ki ga sestavlja 65 aminokislin, ima molekulsko maso 6979,5 daltonov. Naravni hirudin iz družine visoko homolognih izo-polipeptidov se v sledeh izloča v slini pijavke *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin je visoko specifičen neposredni zaviralec trombina. Njegovo aktivnost merijo s pomočjo kromogenskega testa. Ena antitrombinska enota (ATe) je količina hirudina, ki nevtralizira eno enoto WHO preparata trombina 89/588. Specifična aktivnost lepirudina je približno 16.000 ATe/mg.

Njegov način delovanja je neodvisen od antitrombina III. Trombocitni faktor 4 ne zavira lepirudina. Ena molekula hirudina se veže na eno molekulo trombina in tako blokira trombogeni učinek trombina. To vpliva na vse od trombina odvisne koagulacijske teste; vrednosti aPTT se npr. povečajo sorazmerno z odmerkom.

Klinični podatki o HIT tipa II, ki so navedeni v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC), temeljijo na izsledkih dveh prospektivnih preskušanj, ki sta vključili skupno 198 bolnikov s HIT tipa II, zdravljenih z Refludanom. Pri indikaciji HIT tipa II s tromboembolijo (125 bolnikov) je skupna umrljivost v času raziskave znašala približno 9 %, medtem ko so amputacije zabeležili pri 6 %, nove tromboembolične zaplete pa pri 10 % bolnikov.

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lepirudina po intravenskem dajanju dobro ponazarja dvofazni fugativnostni model porazdelitve. Porazdelitev je v glavnem omejena na zunajcelično tekočino, začetna razpolovna doba pa znaša približno 10 minut. Izločanje poteka po kinetiki prvega reda; končna razpolovna doba pri zdravih mladih prostovoljcih je približno 1,3 ure.

Tako izločanje kot presnova potekata v ledvicah in približno 45 % apliciranega odmerka prehaja v urin. približno 35 % odmerka se izloči v nespremenjeni obliki.

Sistemski očistek lepirudina pada sorazmerno s stopnjo prisotne glomerularne filtracije. Pri ženskih bolnicah je sistemski očistek za približno 25 % nižji kot pri moških.

Pri starejših bolnikih je sistemski očistek lepirudina približno 25 % nižji kot pri mlajših bolnikih. Sam dejavnik starosti vpliva na 7 % zmanjšanje očistka v starosti med 30 do 70 let. Večino razlik v očistku med mlajšimi in starejšimi bolniki gre pripisati razliki v delovanju ledvic. Pri bolnikih z zadnjim stadijem ledvične insuficience opažajo, da se razpolovna doba podaljša na približno 2 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost
Študije toksičnosti po enkratnem in večkratnem odmerku pri miših, podganah in opicah so pokazale neželene odzive, ki bi jih lahko pričakovali ob pretiranem farmakodinamičnem učinku lepirudina. Pri opicah so se pojavile mrežnične krvavitve. Poleg tega so pri podganah opazili blago do zmerno histiocitozo regionalnih bezgavk in zmanjšane zaloge hemosiderina v vranici. Protitelesa proti hirudinu, ki so se pojavila pri mnogih opicah, ki so prejemale zdravilo, so imela za posledico podaljšanje končne razpolovne dobe in povečanje sistemske izpostavljenosti lepirudinu.

Mutagenost
Lepirudin ni bil mutagen ali klastogen v standardnih testih teh učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

– manitol
– natrijev hidroksid za prilagoditev vrednosti pH na 7

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.
Po rekonstituciji: uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte!
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska viala:
Brezbarvna steklena viala (steklo tipa I), zaprta s klorbutilnim infuzijskim zamaškom iz gume, plastično zaščitno zaporko in aluminijastim pokrovčkom.

Oprema:
– škatla z 1 vialo
– škatla z 10 vialami

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna priporočila
– Rekonstituiranje in nadaljnje redčenje je treba izvajati v sterilnih pogojih.
– Za rekonstitucijo se uporablja voda za injekcije ali raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL(0,9 %).
– Za nadaljnje redčenje je primerna raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL(0,9 %) ali raztopina 5 % glukoze.
– Za hitro in popolno rekonstitucijo vbrizgajte 0,4 mL vehikla v vakuumsko vialo in rahlo pretresite. Ob rekonstituciji dobite prozorno, brezbarvno raztopino običajno v manj kot 3 minutah.
– Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.
– Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
– Pred uporabo je treba zdravilo ogreti do sobne temperature.
– Vso neuporabljeno raztopino je treba ustrezno zavreči.
– Za injiciranje se smejo uporabljati le polipropilenske brizge.

Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **5** mg/ml
Za intravensko bolusno injekcijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 5 mg/ml:
– Eno vialo (20 mg lepirudina) rekonstituirajte z 0,4 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

– Končno koncentracijo 5 mg/mL dobimo s prenosom v sterilno brizgo za enkratno uporabo (s prostornino najmanj 5 ml) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 4 ml.
– Končno raztopino moramo aplicirati v skladu s telesno maso bolnika (glejte poglavje 4.2).

Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **2** mg/ml
Za neprekinjeno intravensko infuzijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 2 mg/ml:
– Uporabite dve viali s po 20 mg lepirudina; vsako od njih rekonstituirajte z 0,4 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
– Končno koncentracijo 2 mg/mL dobimo s prenosom obeh raztopin v eno sterilno perfuzorsko brizgo za enkratno uporabo (s prostornino 50 ml) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 20 ml.
– Infuzijsko hitrost avtomatskega perfuzorja naravnamo v skladu s telesno maso bolnika (glejte poglavje 4.2).
– Brizgo perfuzorja je treba zamenjati najmanj vsakih 12 ur po nastavitvi infuzije.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/035/003 REFLUDAN - 20 mg - prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje – 1 viala
EU/1/97/035/004 REFLUDAN - 20 mg - prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje – 10 vial

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 13-03-1997
Datum zadnjega podaljšanja: 05-03-2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem proizvodu najdete na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency - EMEA): http://www.emea.europa.eu

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Refludan 50 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka viala vsebuje 50 mg lepirudina.

(Lepirudin je rekombinantni produkt DNA, pridobljen iz celic kvasovk)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Antikoagulacija pri odraslih bolnikih, ki imajo s heparinom inducirano trombocitopenijo (HIT) tipa II in tromboembolijo, ki zahteva parenteralno antitrombotično zdravljenje.

Diagnoza mora biti potrjena s testom aktivacije trombocitov s heparinsko indukcijo (HIPAA) ali z drugim enakovrednim testom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z Refludanom se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem koagulacijskih motenj.

<u>Začetni odmerek</u>

Antikoagulacija pri odraslih bolnikih s HIT tipa II in tromboembolijo:

– 0,4 mg / kg telesne mase intravensko v obliki bolusa
– temu sledi 0,15 mg / kg telesne mase / uro v obliki neprekinjene intravenske infuzije, ki traja 2 – 10 dni, ali tudi dlje, če je to klinično potrebno.

Običajno je odmerjanje odvisno od bolnikove telesne mase. To velja za telesno maso do 110 kg. Pri bolnikih, katerih telesna masa presega 110 kg, odmerjanja ne smemo povečevati nad mejo, ki je določena za odmerek pri telesni masi 110 kg (glejte tudi preglednici 2 in 3 spodaj).

<u>Spremljanje in prilagajanje sheme odmerjanja Refludana</u>

<u>Standardna priporočila</u>

Spremljanje:
– Na splošno mora biti odmerjanje (hitrost indundiranja) prilagojena aktiviranemu parcialnemu tromboplastinskemu času (aPTT).
– Prvo določanje vrednosti aPTT se mora opraviti 4 ure po začetku zdravljenja z Refludanom.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

– aPTT je potrebno preverjati vsaj enkrat dnevno. Bolj pogoste meritve so lahko potrebne npr. pri bolnikih z okvaro ledvic ali s povečanim tveganjem za pojav krvavitev.
– Ciljno območje (terapevtsko okno) za aPTT:
  - Ob uporabi reagentov »Actin FS« ali »Neothromtin« na avtomatiziranih merilcih koagulacije je bilo ciljno območje za aPTT od 1,5- do 3-krat daljši od normalnih kontrolnih vrednosti.
  - Pri ostalih reagentih mora biti zgornja meja terapevtskega okna aPTT zmanjšana na 2,5-kratno podaljšanje normalnih kontrolnih vrednosti.
  - Da bi dobili specifične in točne mejne vrednosti aPTT, se lahko laboratorijsko opremo / uporabljeni testni reagent kalibrira tako, da se standardizirano humano plazmo obdela z 0,15 μg/mL lepirudina (spodnja meja) in 1,5 μg/mL lepirudina (zgornja meja).

Prilagajanje odmerka:
– Vsako vrednost aPTT izven ciljnega območja je treba pred odločitvijo glede spremembe odmerka najprej potrditi, razen v primeru, ko obstajajo klinični razlogi za takojšnje ukrepanje.
– Če potrjena vrednost aPTT presega ciljno območje, je treba infundiranje za 2 uri prekiniti. Po ponovnem začetku infundiranja je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % (brez dajanja dodatnega i.v. bolusa). Vrednost aPTT se ponovno določa 4 ure kasneje.
– Če je potrjena vrednost aPTT pod ciljnim območjem, je treba hitrost infundiranja povečati za 20 %. Vrednost aPTT se ponovno določa 4 ure kasneje.
– Na splošno pa hitrost infundiranja ne sme presegati 0,21 mg/kg/h brez predhodnega ugotavljanja morebitnih koagulacijskih nepravilnosti, ki bi lahko preprečevale ustrezen odgovor aPTT.

<u>Priporočila za uporabo pri bolnikih, za katere je načrtovan prehod na peroralno antikoagulacijsko zdravljenje</u>

Če se pri bolniku po zdravljenju z Refludanom načrtuje uvedba peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja s kumarinskimi derivati (antagonisti vitamina K), je treba upoštevati naslednje: kumarinski derivati se lahko začnejo uvajati šele takrat, ko je dosežena normalizacija števila trombocitov. Z nameravanim vzdrževalnim odmerkom je treba pričeti brez predhodnega začetnega odmerka. Da ob uvedbi kumarina ne bi prišlo do protrombotičnega učinka, je treba s peroralnim antikoagulacijskim zdravljenjem nadaljevati še 4 do 5 dni (glejte navodila, ki so priložena peroralnemu antikoagulantu). Parenteralno sredstvo se lahko ukine, ko se internacionalno normalizirano razmerje (INR) stabilizira znotraj zaželenega območja.

<u>Priporočila za uporabo pri bolnikih z okvaro ledvic</u>

Ker se lepirudin izloča in presnavlja skoraj izključno preko ledvic (glejte tudi poglavje 5.2), je treba pred dajanjem upoštevati bolnikovo ledvično funkcijo. V primeru ledvične okvare lahko pride do prevelikega odmerka tudi ob standardni shemi odmerjanja. Zato je treba v primeru potrjene ledvične insuficience ali suma na okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min ali vrednost kreatinina > 15 mg/l [133 μmol/l]) bolusni odmerek in hitrost infundiranja ustrezno zmanjšati.

V kliničnih preskušanjih bolniki z HIT tipa II in pomembno okvaro ledvic niso bili zdravljeni z Refludanom. Priporočila za odmerjanje, ki so navedena v nadaljevanju, temeljijo na študijah enkratnega odmerjanja pri majhnem številu bolnikov z okvaro ledvic. Ta priporočila je zato treba jemati s pridržkom.

Kadarkoli je mogoče, mora prilagajanje odmerka temeljiti na vrednostih očistka kreatinina, ki so bile izmerjene z zanesljivo metodo (24-urno zbiranje urina). V vseh drugih primerih se odmerek prilagaja na podlagi vrednosti kreatinina.

V vsakem primeru je treba bolusni odmerek zmanjšati na 0,2 mg/kg telesne mase.

Hitrost infundiranja je treba zmanjšati, kot je navedeno v preglednici 1. Obvezno je dodatno spremljanje vrednosti aPTT.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Preglednica 1: Zmanjšanje hitrosti infundiranja pri bolnikih z okvaro ledvic

Očistek kreatinina [ml/min]	**Vrednost kreatinina** [mg/l (μmol/l)]	**Prilagojeni pretok infuzije** [% originalnega odmerka]
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)*	izogibajte se uporabi ali PREKINITE infundiranje*

* Pri bolnikih na hemodializi ali v primeru akutne odpovedi ledvic (očistek kreatinina pod 15 ml/min ali vrednost kreatinina nad 60 mg/l [530 (mol/l]) se je treba infundiranju Refludana izogibati ali ga prekiniti.
Samo v primeru, če so se vrednosti aPTT zmanjšale pod spodnjo terapevtsko mejo (glejte Spremljanje in nadzor: ciljno območje), je dovoljena nadaljnja uporaba intravenskih bolusnih odmerkov po 0,1 mg/kg telesne mase vsak drugi dan.

Način dajanja

Rekonstituirajte liofilizat, kot je opisano v poglavju 6.6.

Začetni intravenski bolus:

Za injekcijo intravenskega bolusa potrebujemo raztopino v koncentraciji 5 mg/ml.
Intravensko injekcijo je treba aplicirati počasi.

Preglednica 2: Primeri standardnih injekcijskih volumnov glede na telesno maso

Telesna masa [kg]	**Injekcijski volumen** [ml]	
	Odmerek 0,4 mg/kg telesne mase	**Odmerek 0,2** mg/kg telesne mase
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

Intravenska infuzija:

Za neprekinjeno intravensko infuzijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 2 mg/ml.
Hitrost perfuzorja [mL na uro] je treba nastaviti glede na telesno maso.

Preglednica 3: Primeri standardnih infuzijskih hitrosti glede na telesno maso

Telesna masa [kg]	**Infuzijska hitrost** [ml/h]	
	Odmerek 0,15 mg/kg telesne mase /h	**Odmerek 0,1** mg/kg telesne mase /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

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

4.3 Kontraindikacije

- znana preobčutljivost za lepirudin, hirudine ali za katero od pomožnih snovi
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)

V primeru akutne krvavitve ali nagnjenosti h krvavitvam uporaba Refludana običajno ni priporočljiva. Zdravnik mora skrbno pretehtati tveganje ob uporabi Refludana v primerjavi s pričakovanimi koristmi ter pri tem upoštevati možne ukrepe za obvladovanje krvavitev.

To velja še zlasti za naslednja stanja s povečanim tveganjem krvavitve:
- nedavna punkcija večjih žil ali biopsija organov
- nepravilnosti ožilja ali organov
- nedavni cerebrovaskularni insult, kap ali možganska operacija
- huda neobvladana hipertenzija
- bakterijski enodkarditis
- napredovala okvara ledvic
- hemoragična diateza
- nedavni večji operativni poseg
- nedavna krvavitev (npr. intrakranialna, gastrointestinalna, intraokularna, pljučna)
- prikriti znaki krvavitve
- nedavno aktivna želodčna razjeda
- starost > 65 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Anafilaksa: Refludan lahko povzroči alergijske reakcije, vključno z anafilakso in šokom (glejte poglavje 4.8). Poročajo o usodnih anafilaktičnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili ob drugem ali nadaljnjih terapevtskih ciklusih ponovno izpostavljeni Refludanu. Zato je pred odločitvijo za ponovno izpostavitev bolnika Refludanu treba upoštevati možnost drugih načinov zdravljenja. Ker so te reakcije imunsko pogojene, obstaja povečano tveganje pri bolnikih, ki so bili pred nedavnim izpostavljeni hirudinu ali analogu hirudina. Zdravljenje z Refludanom se mora začeti v ustanovi, kjer je v vsakem trenutku na voljo zdravniška pomoč in kjer je dostopno vse potrebno za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.
- Bolniki morajo biti obveščeni, da so dobili Refludan.
- V primeru ledvične okvare lahko pride do relativnega prevelikega odmerka tudi ob standardni shemi odmerjanja. Zdravnik mora skrbno pretehtati tveganje uporabe v primerjavi s pričakovanimi koristmi. Bolnike z okvaro ledvic bo morda potrebno izključiti iz zdravljenja z lepirudinom. V primeru potrjene ledvične insuficience ali suma na okvaro ledvic je treba zmanjšati hitrost infundiranja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- Ni poročil o izkušnjah z lepirudinom pri bolnikih s pomembno okvaro jeter. Jetrna ciroza lahko vpliva tudi na izločanje lepirudina preko ledvic.
  Resna okvara jeter (npr. jetrna ciroza) lahko poveča antikoagulacijski učinek lepirudina zaradi koagulacijskih defektov, ki so posledica zmanjšane tvorbe od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev.
- Pri 40 % bolnikov s HIT tipa II so opazili tvorbo protiteles proti hirudinu, poročila pa jih omenjajo zlasti v povezavi z zdravljenjem, ki je trajalo dlje kot 5 dni. To lahko privede do povečanega antikoagulacijskega učinka lepirudina, verjetno zaradi podaljšanega izločanja aktivnih kompleksov lepirudin-antihirudin. Zato je potrebno strogo spremljanje vrednosti aPTT tudi med dolgotrajnim zdravljenjem. Ni dokazov za nevtralizacijo lepirudina ali za alergijsko reakcijo, povezano s pozitivnimi rezultati testiranja na protitelesa.
- Izkušenj s kombinirano terapijo s trombolitičnimi zdravili pri bolnikih s HIT tipa II je zelo malo. Ker je v takih primerih tveganje za pojav hude krvavitve precejšnje, je treba odmerek Refludana bistveno zmanjšati. Optimalen način odmerjanja Refludana v teh okoliščinah ni znan.
- Uporaba v pediatriji: Varnosti in učinkovitosti uporabe pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali.

Zdravilo ima veljavno dovoljenje za promet

– Starostniki: Pri starejših bolnikih je tveganje zapletov s krvavitvami zaradi antikoagulacijske terapije večje. Pri odmerjanju lepirudina je treba pri starejših bolnikih upoštevati možnost morebitne okvare ledvic. Specifičnih prilagoditev odmerjanja za starejše bolnike ni. Odmerjanje se prilagaja glede na delovanje ledvic, telesno maso in aPTT (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Raziskave interakcij niso bile izvedene.

Sočasno zdravljenje s trombolitiki (npr. rt-PA ali streptokinazo) lahko:
– poveča tveganje zapletov s krvavitvami
– značilno poveča učinek Refludana na podaljšanje aPTT.

Sočasno zdravljenje s kumarinskimi derivati (antagonisti vitamina K) in zdravili, ki vplivajo na delovanje trombocitov, lahko tudi povečajo tveganje za pojav krvavitev.

Sočasna uporaba z
- zaviralci agregacije trombocitov (razen acetilsalicilne kisline), kot so tiklopidin ali klopidogrel,
- antagonisti receptorjev GpIIb/IIIa, kot so eptifibatid, tirofiban ali abciksimab,
- drugimi zaviralci trombina, kot so nizkomolekularni heparini,
ni bila ocenjena.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varnosti Refludana med nosečnostjo ali v obdobju dojenja pri ljudeh niso ugotavljali.
V standardnem preskušanju toksičnosti za zarodek in plod je bilo ugotovljeno zmanjšano preživetje zaroda in matere.

Zaenkrat ni na voljo podatkov o uporabi Refludana v obdobju dojenja.

Refludana se zato ne sme dajati nosečnicam in doječim materam.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Navedba smiselno ni potrebna.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z Refludanom, je bila večinoma povezana s krvavitvami (>1/10). O življenjsko nevarnih krvavitvah (vključno z intrakranialnimi krvavitvami) so poročali občasno (>1/1.000 do < 1/100) pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, ki so bili vključeni v klinične študije. V intenzivnem postmarketinškem spremljanju bolnikov s HIT tipa II so poročali o pojavu krvavitev s smrtnim izidom pri 1 % bolnikov, o pojavu intrakranialnih krvavitev pa pri 0,2 % bolnikov.

Neželeni učinki Refludana, o katerih so poročali, so prikazani v spodnji tabeli:

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Zelo pogosti (>1/10); Pogosti (>1/100, <1/10); Občasni (>1/1.000 <1/100); Redki (>1/10.000 <1/1.000); Zelo redki (<1/10.000)		
Organski sistem	Zelo pogosti	Redki
Bolezni imunskega sistema		Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije
Žilne bolezni	Anemija ali padec vrednosti hemoglobina brez očitnih izvorov krvavitve Hematom Krvavitev iz mesta punkcije Epistaksa Hematurija Gastrointestinalna krvavitev Vaginalna krvavitev Rektalna krvavitev Pljučna hemoragija Pooperativni hemotoraks Hemoperikardij Krvavitev v osrčnik	Navali vročine Šok, vključno s šokom s smrtnim izidom
Bolezni dihal, prsnega koža in mediastinalnega prostora		Kašelj Stridor Dispneja
Bolezni kože in podkožja		Alergijske kožne reakcije (vključno z izpuščajem) Pruritus Urtikarija Angioedem (vključno z: edemom obraza, edemom jezika, edemom grla)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Zvišana telesna temperatura Mrzlica Reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko poveča tveganje zapletov s krvavitvami.

Specifičnega antidota proti lepirudinu do sedaj še nimamo. Ob pojavu življenjsko nevarne krvavitve in sumu na prevelike koncentracije lepirudina v plazmi je treba ukrepati v skladu z naslednjimi priporočili:

– takoj PREKINITE z dajanjem Refludana;
– določite aPTT in druge ustrezne koagulacijske parametre;
– določite hemoglobin in pripravite vse potrebno za transfuzijo krvi;
– upoštevajte navodila za terapijo šoka.

Nadalje je iz posameznih prikazov primerov in *in vitro* podatkov razvidno, da je lahko v tem primeru koristna hemofiltracija ali hemodializa (ob uporabi visokopretočnih membran z mejno vrednostjo 50.000 daltonov).

Rezultati študij na prašičih so pokazali, da je uporaba von Willebrandovega faktorja (vWF, 66 i.e./kg telesne mase) opazno skrajšala čas krvavitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki - direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AEO2

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) je rekombinantni hirudin, pridobljen iz celic kvasovk). Polipeptid, ki ga sestavlja 65 aminokislin, ima molekulsko maso 6979,5 daltonov. Naravni hirudin iz družine visoko homolognih izo-polipeptidov se v sledeh izloča v slini pijavke *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin je visoko specifičen neposredni zaviralec trombina. Njegovo aktivnost merijo s pomočjo kromogenskega testa. Ena antitrombinska enota (ATe) je količina hirudina, ki nevtralizira eno enoto WHO preparata trombina 89/588. Specifična aktivnost lepirudina je približno 16.000 ATe/mg.

Njegov način delovanja je neodvisen od antitrombina III. Trombocitni faktor 4 ne zavira lepirudina. Ena molekula hirudina se veže na eno molekulo trombina in tako blokira trombogeni učinek trombina. To vpliva na vse od trombina odvisne koagulacijske teste; vrednosti aPTT se npr. povečajo sorazmerno z odmerkom.

Klinični podatki o HIT tipa II, ki so navedeni v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC), temeljijo na izsledkih dveh prospektivnih preskušanj, ki sta vključili skupno 198 bolnikov s HIT tipa II, zdravljenih z Refludanom. Pri indikaciji HIT tipa II s tromboembolijo (125 bolnikov) je skupna umrljivost v času raziskave znašala približno 9 %, medtem ko so amputacije zabeležili pri 6 %, nove tromboembolične zaplete pa pri 10 % bolnikov.

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lepirudina po intravenskem dajanju dobro ponazarja dvofazni fugativnostni model porazdelitve. Porazdelitev je v glavnem omejena na zunajcelično tekočino, začetna razpolovna doba pa znaša približno 10 minut. Izločanje poteka po kinetiki prvega reda; končna razpolovna doba pri zdravih mladih prostovoljcih je približno 1,3 ure.

Tako izločanje kot presnova potekata v ledvicah in približno 45 % apliciranega odmerka prehaja v urin. približno 35 % odmerka se izloči v nespremenjeni obliki.

Sistemski očistek lepirudina pada sorazmerno s stopnjo prisotne glomerularne filtracije. Pri ženskih bolnicah je sistemski očistek za približno 25 % nižji kot pri moških.

Pri starejših bolnikih je sistemski očistek lepirudina približno 25 % nižji kot pri mlajših bolnikih. Sam dejavnik starosti vpliva na 7 % zmanjšanje očistka v starosti med 30 do 70 let. Večino razlik v očistku med mlajšimi in starejšimi bolniki gre pripisati razliki v delovanju ledvic. Pri bolnikih z zadnjim stadijem ledvične insuficience opažajo, da se razpolovna doba podaljša na približno 2 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost
Študije toksičnosti po enkratnem in večkratnem odmerku pri miših, podganah in opicah so pokazale neželene odzive, ki bi jih lahko pričakovali ob pretiranem farmakodinamičnem učinku lepirudina. Pri opicah so se pojavile mrežnične krvavitve. Poleg tega so pri podganah opazili blago do zmerno histiocitozo regionalnih bezgavk in zmanjšane zaloge hemosiderina v vranici. Protitelesa proti hirudinu, ki so se pojavila pri mnogih opicah, ki so prejemale zdravilo, so imela za posledico podaljšanje končne razpolovne dobe in povečanje sistemske izpostavljenosti lepirudinu.

Mutagenost
Lepirudin ni bil mutagen ali klastogen v standardnih testih teh učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

– manitol
– natrijev hidroksid za prilagoditev vrednosti pH na 7

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.
Po rekonstituciji: uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte!
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Injekcijska viala:
Brezbarvna steklena viala (steklo tipa I), zaprta s klorbutilnim infuzijskim zamaškom iz gume, plastično zaščitno zaporko in aluminijastim pokrovčkom.

Oprema:
– škatla z 1 vialo
– škatla z 10 vialami

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

<u>Splošna priporočila</u>
– Rekonstituiranje in nadaljnje redčenje je treba izvajati v sterilnih pogojih.
– Za rekonstitucijo se uporablja voda za injekcije ali raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
– Za nadaljnje redčenje je primerna raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali raztopina 5 % glukoze.
– Za hitro in popolno rekonstitucijo vbrizgajte 0,4 mL vehikla v vakuumsko vialo in rahlo pretresite. Ob rekonstituciji dobite prozorno, brezbarvno raztopino običajno v manj kot 3 minutah.
– Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.
– Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
– Pred uporabo je treba zdravilo ogreti do sobne temperature.
– Vso neuporabljeno raztopino je treba ustrezno zavreči.
– Za injiciranje se smejo uporabljati le polipropilenske brizge.

<u>Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **5** mg/ml</u>
Za intravensko bolusno injekcijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 5 mg/ml:
– Eno vialo (50 mg lepirudina) rekonstituirajte z 1 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

– Končno koncentracijo 5 mg/mL dobimo s prenosom v sterilno brizgo za enkratno uporabo (s prostornino najmanj 10 ml) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 10 ml.
– Končno raztopino moramo aplicirati v skladu s telesno maso bolnika (glejte poglavje 4.2).

Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **2** mg/ml
Za neprekinjeno intravensko infuzijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 2 mg/ml:
– Uporabite dve viali s po 50 mg lepirudina; vsako od njih rekonstituirajte z 1 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
– Končno koncentracijo 2 mg/mL dobimo s prenosom obeh raztopin v eno sterilno perfuzorsko brizgo za enkratno uporabo (s prostornino 50 ml) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 50 ml.
– Infuzijsko hitrost avtomatskega perfuzorja naravnamo v skladu s telesno maso bolnika (glejte poglavje 4.2).
– Brizgo perfuzorja je treba zamenjati najmanj vsakih 12 ur po nastavitvi infuzije.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/035/003 REFLUDAN - 50 mg - prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje – 1 viala
EU/1/97/035/004 REFLUDAN - 50 mg - prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje – 10 vial

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 13-03-1997
Datum zadnjega podaljšanja: 05-03-2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem proizvodu najdete na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency - EMEA): http://www.emea.europa.eu

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

DODATEK II

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

- **POGOJI IN OMEJITVE ZA VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA: 20 mg x 1 viala

1. IME ZDRAVILA

Refludan 20 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

lepirudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 20 mg lepirudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ostale sestavine: manitol, natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje ali infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Eno vialo (20 mg lepirudina) rekonstituirajte z 0,4 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %). Pred uporabo je potrebno dodatno redčenje. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do (MM/LLLL)

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino ustrezno zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/97/035/003

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA: 20 mg x 10 vial

1. IME ZDRAVILA

Refludan 20 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

lepirudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 20 mg lepirudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ostale sestavine: manitol, natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 x 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje ali infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Eno vialo (20 mg lepirudina) rekonstituirajte z 0,4 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %). Pred uporabo je potrebno dodatno redčenje. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: (MM/LLLL)

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno raztopino ustrezno zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/97/035/004

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI: 20 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Refludan 20 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
lepirudin
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: (MM/LLLL)

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA: 50 mg x 1 viala

1. IME ZDRAVILA

Refludan 50 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
lepirudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 50 mg lepirudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ostale sestavine: manitol, natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba
Eno vialo (50 mg lepirudina) rekonstituirajte z 1 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %). Pred uporabo je potrebno dodatno redčenje. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: (MM/LLLL)

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino ustrezno zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/97/035/001

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZLOŽENKA: 50 mg x 10 vial

1. IME ZDRAVILA

Refludan 50 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
lepirudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 viala vsebuje 50 mg lepirudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ostale sestavine: manitol, natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 x 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje ali infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba.
Eno vialo (50 mg lepirudina) rekonstituirajte z 1 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %). Pred uporabo je potrebno dodatno redčenje. Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: (MM/LLLL)

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino ustrezno zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/97/035/002

13. ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI: 50 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Refludan, 50 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
lepirudin
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do: (MM/LLLL)

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Refludan 20 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Lepirudin

Pred uporabo natančno preberite navodilo!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je Refludan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili Refludan
3. Kako uporabljati zdravilo Refludan
4. Možni neželeni učinki
5 Shranjevanje zdravila Refludan
6. Dodatne informacije

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. KAJ JE ZDRAVILO REFLUDAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Refludan je antitrombotično zdravilo.

Antitrombotiki so zdravila, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov (trombozo).

Refludan se uporablja za antikoagulacijo pri odraslih bolnikih, ki imajo s heparinom izzvano trombocitopenijo (HIT) tipa II in tromboembolijo, ki zahteva zdravljenje z injekcijami antitrombotikov. HIT tipa II je bolezen, ki se lahko pojavi po tem, ko ste dobivali zdravila, ki vsebujejo heparin. Povzroča neke vrste alergijo na heparin. Posledica je lahko premajhno število trombocitov in/ali strdki v krvnih žilah (tromboza).

To lahko nadalje privede do nalaganja strdkov v organih.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORBILI ZDRAVILO REFLUDAN

Ne uporabljajte zdravila Refludan:
- če ste alergični na (preobčutljivi za) lepirudin, hirudine ali katerokoli sestavino zdravila Refludan
- če ste noseči ali dojite.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Refludan
Če ste nagnjeni h krvavitvam, bo vaš zdravnik pretehtal tveganje, povezano z uporabo Refludana, v primerjavi z njegovimi koristmi. Prosimo, povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste imeli kaj od spodaj naštetega:
– pred kratkim punkcijo večjih žil ali organov
– nepravilnosti ožilja ali organov
– pred nedavnim kap, nesrečo ali operacijo možganov
– visok krvni tlak
– vnetje osrčnika (notranje srčeve ovojnice)
– napredovalo bolezen ledvic
– večjo nagnjenost h krvavitvam
– pred kratkim večji operativni poseg
– pred kratkim krvavitev (npr. v možganih, želodcu, črevesu, očeh, pljučih)
– očitne znake krvavitve

– pred kratkim aktivno želodčno razjedo
– starost nad 65 let.

Prosimo, obvestite svojega zdravnika, če imate zmanjšano delovanje ledvic ali jetrno cirozo (napredovalo jetrno bolezen), ker vam bo ustrezno zmanjšal odmerek zdravila.

Svojega zdravnika morate obvestiti tudi, če ste že kdaj dobivali Refludan, hirudin ali kak hirudinski anlaog.

Uporaba drugih zdravil:
Prosimo, povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali katerakoli druga zdravila, tudi takšna, ki niso na recept.

Zdravila, ki so namenjena raztapljanju strdkov, ali tablete za preprečevanje njihovega nastajanja (kumarini) lahko povečajo tveganje krvavitev, kadar se dajejo sočasno.

Nosečnost in dojenje
Posvetujte se z zdravnikom ali **s** farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Refludana se ne sme dajati nosečnicam in doječim materam.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO REFLUDAN

Vaš zdravnik bo določil in nadziral odmerjanje in trajanje vašega zdravljenja z Refludanom glede na vaše klinično stanje, telesno maso in določene laboratorijske vrednosti.

Če imate občutek, da je učinek Refludana premočan ali prešibak, se pogovorite z vašim zdravnikom ali farmacevtom.

Ko Refludan rekonstituirajo z ustreznim topilom, ga vnesejo v žilo s pomočjo injekcije in nato z infuzijo.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Refludan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih..

Zelo pogosti (pojavijo se pri najmanj 1 od 10 ljudi)
- krvavitve
Krvavitve, o katerih poročajo, vključujejo: anemijo ali padec vrednosti hemoglobina brez očitnega izvora krvavitve, podplutbe, krvavitve iz punkcijskih mest, krvavitve iz nosu, kri v urinu, krvavitve iz prebavil, vaginalne krvavitve, rektalne krvavitve, pljučno hemoragijo, krvavitev v prsno votlino in okolico srca po operaciji, možganske krvavitve.
Hude krvavitve, zlasti pa možganske, so lahko usodne. V intenzivnem postmarketinškem spremljanju bolnikov s HIT tipa II so poročali o pojavu usodnih krvavitev pri 1 % in o pojavu intrakranialnih krvavitev pri 0,2 % bolnikov. Huda krvavitev lahko privede do zmanjšanja količine krvi v obtoku, padca krvnega tlaka, šoka in s temi pojavi povezanih kliničnih posledic.
Redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 1000 bolnikov)
- alergijske kožne reakcije (vključno z izpuščajem), srbečica, navali vročine, zvišana telesna temperatura, mrzlica.
- anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s koprivnico, težave z dihanjem (npr. spastični napadi), kašelj, hropenje, nabiranje vode v telesu in v notranjih stenah žil (vključno z edemom obraza, jezika in grla). V hujših primerih lahko zaradi tega nastopi šok ali smrt.
- reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA REFLUDAN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Refludan ne smete uporabljajte po datumu izteka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in na viali poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

Če je rekonstituirana raztopina Refludana motna ali če vsebuje delce, je ne uporabite.

Vso neuporabljeno raztopino je treba ustrezno zavreči.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Refludan
Zdravilna učinkovina je lepirudin, rekombinantni produkt DNA, pridobljen iz celic kvasovk.
Pomožne snovi so so manitol (E421) in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.

Izgled zdravila Refludan in vsebina pakiranja
Refludan je bel prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje v viali, ki vsebuje 20 mg lepirudina.
Refludan je na voljo v pakiranjih z 1 oziroma 10 vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Združeno kraljestvo

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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

<----------

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom:

Splošna priporočila
- Rekonstituiranje in nadaljnje redčenje je treba izvajati v sterilnih pogojih.
- Za rekonstitucijo se uporablja voda za injekcije ali raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
- Za nadaljnje redčenje je primerna raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali raztopina 5 % glukoze.
- Za hitro in popolno rekonstitucijo vbrizgajte 0,4 mL vehikla v vakuumsko vialo in rahlo pretresite. Ob rekonstituciji dobite prozorno, brezbarvno raztopino običajno v manj kot 3 minutah.
- Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.
- Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
- Pred uporabo je treba zdravilo ogreti do sobne temperature.
- Vso neuporabljeno raztopino je treba ustrezno zavreči.
- Za injiciranje se smejo uporabljati le polipropilenske brizge.

Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **5** mg/ml
Za intravensko bolusno injekcijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 5 mg/ml:
- Eno vialo (20 mg lepirudina) rekonstituirajte z 0,4 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
- Končno koncentracijo 5 mg/mL dobimo s prenosom v sterilno brizgo za enkratno uporabo (s prostornino najmanj 5 ml) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 4 ml.
- Končno raztopino moramo aplicirati v skladu s telesno maso bolnika.

Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **2** mg/ml
Za neprekinjeno intravensko infuzijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 2 mg/ml:
- Uporabite dve viali s po 20 mg lepirudina; vsako od njih rekonstituirajte z 0,4 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
- Končno koncentracijo 2 mg/mL dobimo s prenosom obeh raztopin v eno sterilno perfuzijsko brizgo za enkratno uporabo (s prostornino 50 ml) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 20 ml.
- Infuzijsko hitrost avtomatskega perfuzorja naravnamo v skladu s telesno maso bolnika.
- Brizgo perfuzorja je treba zamenjati najmanj vsakih 12 ur po nastavitvi infuzije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO: INFORMACIJE ZA UPORABNIKA

Refludan 50 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Lepirudin

Pred uporabo natančno preberite navodilo.
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Refludan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Refludan
3. Kako uporabljati zdravilo Refludan
4. Možni neželeni učinki
5 Shranjevanje zdravila Refludan
6. Dodatne informacije

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. KAJ JE ZDRAVILO REFLUDAN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Refludan je antitrombotično zdravilo.

Antitrombotiki so zdravila, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov (trombozo).

Refludan se uporablja za antikoagulacijo pri odraslih bolnikih, ki imajo s heparinom izzvano trombocitopenijo (HIT) tipa II in tromboembolijo, ki zahteva zdravljenje z injekcijami antitrombotikov. HIT tipa II je bolezen, ki se lahko pojavi po tem, ko ste dobivali zdravila, ki vsebujejo heparin. Povzroča neke vrste alergijo na heparin. Posledica je lahko premajhno število trombocitov in/ali strdki v krvnih žilah (tromboza).

To lahko nadalje privede do nalaganja strdkov v organih.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO REFLUDAN

Ne uporabljajte zdravila Refludan:
- če ste alergični na (preobčutljivi za) na lepirudin, hirudine ali katerokoli sestavino zdravila Refludan
- če ste noseči ali dojite.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Refludan
Če ste nagnjeni h krvavitvam, bo vaš zdravnik pretehtal tveganje, povezano z uporabo Refludana, v primerjavi z njegovimi koristmi. Prosimo, povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste imeli kaj od spodaj naštetega:
– pred kratkim punkcijo večjih žil ali organov
– nepravilnosti ožilja ali organov
– pred nedavnim kap, nesrečo ali operacijo možganov
– visok krvni tlak
– vnetje osrčnika (notranje srčeve ovojnice)
– napredovalo bolezen ledvic
– večjo nagnjenost h krvavitvam
– pred kratkim večji operativni poseg
– pred kratkim krvavitev (npr. v možganih, želodcu, črevesu, očeh, pljučih)

– očitne znake krvavitve
– pred kratkim aktivno želodčno razjedo
– starost nad 65 let.

Prosimo, obvestite svojega zdravnika, če imate zmanjšano delovanje ledvic ali jetrno cirozo (napredovalo jetrno bolezen), ker vam bo ustrezno zmanjšal odmerek zdravila.

Svojega zdravnika morate obvestiti tudi, če ste že kdaj dobivali Refludan, hirudin ali kak hirudinski analog.

Uporaba drugih zdravil:
Prosimo, povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali katerakoli druga zdravila, tudi takšna, ki niso na recept.

Zdravila, ki so namenjena raztapljanju strdkov, ali tablete za preprečevanje njihovega nastajanja (kumarini) lahko povečajo tveganje krvavitev, kadar se dajejo sočasno.

Nosečnost in dojenje
Posvetujte se z zdravnikom ali **s** farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Refludana se ne sme dajati nosečnicam in doječim materam.

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO REFLUDAN

Vaš zdravnik bo določil in nadziral odmerjanje in trajanje vašega zdravljenja z Refludanom glede na vaše klinično stanje, telesno maso in določene laboratorijske vrednosti.

Če imate občutek, da je učinek Refludana premočan ali prešibak, se pogovorite z vašim zdravnikom ali farmacevtom.

Ko Refludan rekonstituirajo z ustreznim topilom, ga vnesejo v žilo s pomočjo injekcije in nato z infuzijo.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Refludan neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se pri najmanj 1 od 10 ljudi)
- krvavitve

Krvavitve, o katerih poročajo, vključujejo: anemijo ali padec vrednosti hemoglobina brez očitnega izvora krvavitve, podplutbe, krvavitve iz punkcijskih mest, krvavitve iz nosu, kri v urinu, krvavitve iz prebavil, vaginalne krvavitve, rektalne krvavitve, pljučno hemoragijo, krvavitev v prsno votlino in okolico srca po operaciji, možganske krvavitve.
Hude krvavitve, zlasti pa možganske, so lahko usodne. V intenzivne, postmarketinškem spremljanju bolnikov s HIT tipa II so poročali o pojavu usodnih krvavitev pri 1 % in o pojavu intrakranialnih krvavitev pri 0,2 % bolnikov. Huda krvavitev lahko privede do zmanjšanja količine krvi v obtoku, padca krvnega tlaka, šoka in s temi pojavi povezanih kliničnih posledic.
Redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 1000 bolnikov)
- alergijske kožne reakcije (vključno z izpuščajem), srbečica, navali vročine, zvišana telesna temperatura, mrzlica.
- anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s koprivnico, težave z dihanjem (npr. spastični napadi), kašelj, hropenje, nabiranje vode v telesu in v notranjih stenah žil (vključno z edemom obraza, jezika in grla). V hujših primerih lahko zaradi tega nastopi šok ali smrt.

- reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino.

Če katerikoli stranski učinek postane resen ali če opazite kakršenkoli neželen učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, vas prosimo, da o tem obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA REFLUDAN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravila Refludan ne smete uporabljati po datumu izteka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in na viali po oznaki EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte!

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

Zdravila ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na škatli in na viali.

Če je rekonstituirana raztopina Refludana motna ali če vsebuje delce, je ne uporabite.

Vso neuporabljeno raztopino je treba ustrezno zavreči.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Refludan
Aktivna učinkovina je lepirudin, rekombinantni produkt DNA, pridobljen iz celic kvasovk.

Ostale snovi so manitol (E421) in natrijev hidroksid za uravnavanje PH.

Izgled zdravila Refludan in vsebina pakiranja
Refludan je bel prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje v viali, ki vsebuje 50 mg lepirudina. Refludan je na voljo v zavojih z 1 oziroma 10 vialami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec
Celgene Europe Ltd., 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Združeno kraljestvo

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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMEA) http://www.emea.europa.eu.

Zdravilo nima veljavnega dovoljenja za promet

<----------

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom:

Splošna priporočila
- Rekonstituiranje in nadaljnje redčenje je treba izvajati v sterilnih pogojih.
- Za rekonstitucijo se uporablja voda za injekcije ali raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
- Za nadaljnje redčenje je primerna raztopina natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali raztopina 5 % glukoze.
- Za hitro in popolno rekonstitucijo vbrizgajte 1 mL vehikla v vakuumsko vialo in rahlo pretresite. Ob rekonstituciji dobite prozorno, brezbarvno raztopino običajno v manj kot 3 minutah.
- Ne uporabljajte raztopine, če je kalna ali če vsebuje delce.
- Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti.
- Pred uporabo je treba zdravilo ogreti do sobne temperature.
- Vso neuporabljeno raztopino je treba ustrezno zavreči.
- Za injiciranje se smejo uporabljati le polipropilenske brizge.

Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **5** mg/mL
Za intravensko bolusno injekcijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 5 mg/mL:
- Eno vialo (50 mg lepirudina) rekonstituirajte z 1 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
- Končno koncentracijo 5 mg/mL dobimo s prenosom v sterilno brizgo za enkratno uporabo (s prostornino najmanj 10 mL) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 10 mL.
- Končno raztopino moramo aplicirati v skladu s telesno maso bolnika.

Priprava raztopine Refludana v koncentraciji **2** mg/mL
Za neprekinjeno intravensko infuzijo potrebujemo raztopino v koncentraciji 2 mg/mL:
- Uporabite dve viali s po 50 mg lepirudina; vsako od njih rekonstituirajte z 1 mL vode za injekcije ali z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %).
- Končno koncentracijo 2 mg/mL dobimo s prenosom obeh raztopin v eno sterilno perfuzijsko brizgo za enkratno uporabo (s prostornino 50 mL) in nadaljnjim redčenjem z raztopino natrijevega klorida 9 mg/mL (0,9 %) ali z raztopino 5 % glukoze do skupnega volumna 50 mL.
- Infuzijsko hitrost avtomatskega perfuzorja naravnamo v skladu s telesno maso bolnika.
- Brizgo perfuzorja je treba zamenjati vsaj vsakih 12 ur po začetku infuzije.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet