

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Refludan 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg lepirudin.
(Lepirudin är en rekombinant-DNA produkt som framställts från jästceller)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikoagulation hos vuxna patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II och tromboembolisk sjukdom, som kräver parenteral antitrombotisk behandling.

Diagnosen skall bekräftas med HIPAA (heparin induced platelet activation assay) eller en likvärdig test.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Refludan bör initieras i samråd med läkare med erfarenhet av koagulationssjukdomar.

Initial dosering

Antikoagulation hos vuxna patienter med HIT typ II och tromboembolisk sjukdom:

- 0,4 mg / kg kroppsvikt intravenöst som bolusdos
- följt av 0,15 mg / kg kroppsvikt / timme som en kontinuerlig intravenös infusion under 2 - 10 dagar eller längre om det finns kliniskt behov.

Vanligen är dosen avhängig patientens kroppsvikt. Detta gäller upp till en kroppsvikt på 110 kg. För patienter som har en kroppsvikt över 110 kg skall dosen inte ökas ytterligare (se även tabell 2 och 3, nedan).

Övervakning och justering av doseringen för Refludan

Standardrekommendationer

Övervakning:

- I allmänhet skall doseringen (infusionshastigheten) justeras i enlighet med den aktiverade tromboplastintiden, APTT.
- Den första APTT-bestämningen bör göras 4 timmar efter initiering av Refludanterapi

- APTT skall kontrolleras minst en gång per dag. Mer frekventa bestämmningar kan bli nödvändiga t. ex. för patienter med nedsatt njurfunktion eller med ökad blödningsrisk.
- Eftersträvat intervall (terapeutiskt fönster) för APTT:
 - Vid användning av “Actin FS” eller “Neothromtin” i automatiska koagulometrar är det eftersträvide intervallet för APTT en 1,5- till 3-faldig förlängning av det normala kontrollvärdet.
 - Med andra reagenser skall den övre gränsen för det terapeutiska APTT-fönstret minskas till en 2,5-faldig förlängning av det normala kontrollvärdet.
 - För att erhålla specifika och exakta APTT-gränser kan den använda laboratorieutrustningen/ testreagensen kalibreras genom att till standardiserad humanplasma sätta lepirudin 0,15 µg/ml (nedre gräns) och 1,5 µg/ml (övre gräns).

Dosjusteringar:

- Varje APTT värde som ligger utanför det eftersträvide intervallet skall omgående kontrolleras igen innan några slutsatser dras avseende dosjusteringar, såvida det inte finns ett kliniskt behov av att agera omedelbart.
- Om det kontrollerade APTT-värdet ligger över det eftersträvide intervallet, bör infusionen avbrytas under två timmar. Vid återinsättandet bör infusionshastigheten minskas med 50 % (ingen ytterligare intravenös bolusdos skall ges). APTT bör mätas igen efter 4 timmar.
- Om det kontrollerade APTT-värdet ligger under det eftersträvide intervallet, bör infusionshastigheten ökas med 20 %. APTT bör mätas igen efter 4 timmar.
- Generellt bör inte en infusionshastighet av 0,21 mg/kg/timme överskridas utan att man först kontrollerar koagulationsavvikelser vilka eventuellt kan förhindra ett riktigt APTT svar.

Rekommendationer för användning till patienter som planeras övergå till peroral antikoagulation

Om en patient skall ges kumarinderivat (vitamin K antagonister) för peroral antikoagulation efter Refludanterapi, gäller följande: Behandling med kumarinderivat ska sättas in först när trombocyttallet börjar normaliseras. Den tänkta underhållsdosen ska påbörjas utan belastningsdos. För att undvika protrombotisk effekt i början av kumarinbehandlingen bör parenteral antikoagulationsbehandling fortgå i 4 till 5 dagar (se information i bipacksedeln för oralt antikoagulantium). Det parenterala läkemedlet kan sättas ut när den internationella normaliserade kvoten (International Normalised Ratio; INR) stabiliserats inom önskat område.

Rekommendationer för behandling av patienter med nedsatt njurfunktion

Då lepirudin nästan uteslutande utsöndras och metaboliseras renalt (se även avsnitt 5.2), bör patientens njurfunktionen tas i beaktande före behandling. Vid nedsatt njurfunktion kan en relativ överdosering inträffa även vid standarddosering. Bolusdosen och infusionshastigheten måste därför minskas vid känd eller misstänkt njurinsufficiens (kreatininclearance < 60 ml/min eller kreatininvärde > 15 mg/l [133 µmol/l]).

I kliniska prövningar har Refludan inte administrerats terapeutiskt till HIT typ II patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Följande doseringsrekommendationer är grundade på endosstudier på ett litet antal patienter med nedsatt njurfunktion. Rekommendationerna är därför endast preliminära.

Dosjusteringar skall baseras på kreatininclearancevärden som erhållits med en pålitlig metod (24 timmars urinsamling), när sådana finns tillgängliga. I annat fall baseras dosjusteringen på kreatininvärdet.

I samtliga fall skall bolusdosen minskas till 0,2 mg / kg kroppsvikt.

Infusionshastigheten måste minskas i enlighet med tabell 1. Utökad APTT kontroll är nödvändig.

Tabell 1: Reduktion av infusionshastigheten för patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance [ml/min]	Kreatininvärde [mg/l (μmol/l)]	Justerad infusionshastighet [% av ursprunglig dos]
45 - 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 - 44	21 - 30 (178 - 265)	30 %
15 - 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
under 15 *	över 60 (530)*	undvik eller AVBRYT infusion! *

* Hos hemodialyspatienter eller vid akut njursvikt (kreatininclearance < 15 ml/min eller kreatininvärdet > 60 mg/l [530 μmol/l]), skall Recludaninfusion undvikas eller avbrytas. Endast om APTT-värdena har sjunkit under den nedre terapeutiska gränsen (se Övervakning: eftersträvat intervall), kan ytterligare intravenösa bolusdoser om 0,1 mg / kg kroppsvikt varannan dag övervägas.

Administreringssätt

Lös upp det frystorkade pulvret såsom beskrivs i avsnitt 6.6.

Initial intravenös bolus:

För intravenös bolusinjektion behövs en lösning med en koncentration på 5 mg/ml. Intravenös injektion skall ges långsamt.

Tabell 2: Exempel på standardinjektionsvolym enligt kroppsvikt

Kroppsvikt [kg]	Injektionsvolym [ml]	
	Dosering 0,4 mg / kg kroppsvikt	Dosering 0,2 mg / kg kroppsvikt
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

Intravenös infusion:

För kontinuerlig intravenös infusion behövs en lösning med en koncentration på 2 mg/ml. Infusionspumpens hastighet (ml per timme) skall ställas in i relation till kroppsvikten.

Tabell 3: Exempel på standardinfusionshastighet enligt kroppsvikt

Kroppsvikt [kg]	Infusionshastighet [ml/timme]	
	Dosering 0,15 mg / kg kroppsvikt / timme	Dosering 0,1 mg / kg kroppsvikt / timme
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 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot lepirudin, hirudiner eller övriga innehållsämnen
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)

Vid aktiv blödning eller blödningstendens är det i allmänhet ej lämpligt att administrera Refludan. Den behandlande läkaren skall göra en noggrann värdering där risken med tillförsel av Refludan vägs mot den förväntade nyttan och där man beaktar möjliga metoder för att kontrollera blödning.

Detta gäller i synnerhet följande situationer med ökad blödningsrisk:

- Nyligen genomförd punktion av stora kärl eller organ
- Anomali av organ eller kärl
- Nyligen genomgången cerebrovaskulär incident, stroke eller intracerebral kirurgi
- Grav, okontrollerad hypertoni
- Bakteriell endokardit
- Gravyt nedsatt njurfunktion
- Hemorragisk diates
- Nyligen genomgången större operation
- Nyligen genomgången blödning (t ex intrakraniell, gastrointestinal, intraokulär, pulmonell)
- Uppenbara tecken på blödning
- Nyligen aktivt magsår
- Ålder >65 år

4.4 Varningar och försiktighet

- Anafylaxi: Refludan kan orsaka allergiska reaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock (se avsnitt 4.8). Anafylaktiska reaktioner med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som återexponerats för Refludan vid en andra eller efterföljande behandlingsomgång. Därför måste alternativ behandling övervägas före ett beslut att återexponera en patient för Refludan. Eftersom dessa reaktioner är immunmedierade kan patienter som nyligen exponerats för hirudin eller en hirudinanalog löpa ökad risk. Behandling med Refludan ska endast inledas där medicinsk assistans är omedelbart tillgänglig och där man har beredskap för behandling av anafylaktiska reaktioner.
- Patienter ska informeras om att de har behandlats med Refludan.
- Vid nedsatt njurfunktion kan relativ överdosering inträffa även vid standarddos. Behandlande läkare ska därför göra en noggrann bedömning där riskerna för administration vägs emot den förutsedda effekten. Det kan bli nödvändigt att exkludera patienter med nedsatt njurfunktion från behandling med lepirudin. Infusionshastigheten måste reduceras vid känd eller misstänkt njurinsufficiens (se avsnitt 4.2. och 5.2).
- Det finns ingen erfarenhet av användning med lepirudin hos patienter med signifikant nedsatt leverfunktion. Levercirros kan också påverka den renala utsöndringen av lepirudin. Allvarlig leverskada (t ex levercirros) kan förstärka den antikoagulerande effekten av lepirudin beroende på koagulationsdefekter sekundärt till reducerad bildning av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer.
- Uppkomst av anti-hirudin antikroppar observerades hos cirka 40 % av HIT typ II patienterna och har särskilt rapporterats vid behandling överskridande fem dagar. Detta kan leda till en ökad antikoagulationseffekt av lepirudin, troligen beroende på fördröjd renal utsöndring av aktivt lepirudin-antihirudin komplex. Noggrann övervakning av APTT är därför nödvändig även under långvarig terapi. Det fanns inga tecken på neutralisering av lepirudin eller allergisk reaktion associerad med det positiva antikroppstestresultatet.
- Erfarenhet av kombinerad terapi med trombolytiska läkemedel till patienter med HIT typ II är mycket begränsad. Eftersom risken för allvarlig blödning är avsevärd i denna situation, bör dosen av Refludan påtagligt reduceras. Den optimala doseringsregimen för Refludan under dessa förhållanden är ej känd.
- Barn: Säkerhet och effektivitet har inte fastställts hos barn.

- Äldre: Äldre patienter har en ökad risk för blödningskomplikationer vid behandling med antikoagulantia. Vid doseringen av lepirudin måste risken för nedsatt njurfunktion beaktas hos äldre patienter. Inga specifika dosjusteringar har gjorts för äldre patienter. Dosjusteringar grundas på den renala funktionen, vikt och APTT-värde (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med trombolytiska medel (t.ex. rt-PA eller streptokinas) kan

- öka risken för blödningskomplikationer
- avsevärt öka effekten av Refludan med förlängning av APTT

Samtidig behandling med kumarinderivat (vitamin K antagonist) och läkemedel som påverkar trombocytfunktionen kan också ge ökad blödningsrisk.

Samtidig användning av

- Trombolytiska läkemedel andra än acetylsalicylsyra, såsom tiklopidin eller klopido­grel,
- GpIIb/IIIa receptor antagonist såsom eptifibatide, tirofiban eller abciximab,
- andra trombinhämmare som lågmolekylära hepariner har inte utvärderats.

4.6 Graviditet och amning

Säkerheten av Refludan under graviditet och amning har inte fastställts.

I en vanlig embryotoxicitetsstudie noterades minskad överlevnad hos avkomma och moderdjur.

För närvarande finns ingen information tillgänglig om användning av Refludan under amning.

Refludan skall därför inte ges till gravida kvinnor eller ammande mödrar

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Huvuddelen av de biverkningar som patienter som behandlades med Refludan upplevde var generellt sett relaterade till blödning (>1/10). Livshotande blödningsincidenter (inklusive intrakraniella blödningar) rapporterades som mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) hos de patienter med akut koronarsyndrom som deltog i de kliniska studierna. Vid intensifierad övervakning av HIT typ II efter att läkemedlet godkännts för försäljning har fatal blödning rapporterats hos 1 % och intrakraniell blödning hos 0,2 % av patienterna.

De biverkningar som rapporterats med Refludan visas i nedanstående tabell:

Mycket vanliga (> 1/10); Vanliga (> 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000); Mycket sällsynta (<1/10 000)		
Organsystemklass	Mycket vanliga	Sällsynta
Immunsystemet		Anafylaktiska/oïda reaktioner
Blodkär	Anemi eller sänkt hemoglobinvärde utan tydlig blödningskälla Hematom Blödning från punktionsställen Epistaxis Hematuri Gastrointestinal blödning Vaginal blödning Rektal blödning Pulmonell blödning Postoperativ hemothorax Hemoperikardium Intrakraniell blödning	Blodvallningar Chock, inklusive fatal chock
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta Stridor Dyspné
Hud och subkutan vävnad		Allergiska hudreaktioner (inklusive utslag) Pruritus Urticaria Angioödem (inklusive ansiktsödem, tungödem, larynxödem)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber Frossbrytningar Reaktioner på injektionsstället, inklusive smärta.

4.9  verdosering

I fall av överdosering kan blödningsrisken  ka.

För närvarande finns ingen specifik antidot mot lepirudin tillgänglig. Om livshotande blödning inträffar och alltför höga plasmanivåer av lepirudin misstänks, skall nedanstående rekommendationer följas:

- STOPPA Refludan–tillförseln omedelbart
- Bestäm APTT och övriga koagulationsparametrar som anses lämpliga
- Bestäm hemoglobin och förbered för blodtransfusion
- Följ aktuella riktlinjer för chockbehandling.

Individuella fallrapporter och *in vitro* data antyder dessutom att användning av antingen hemofiltration eller hemodialys (med användande av h gfl desdialysmembran med en brytpunkt på 50 000 Dalton kan vara av nytta i denna situation.

Resultat från studier på grisar visade att tillförsel av von Willebrand faktor (vWF, 66 I.U. / kg kroppsvikt) märkbart reducerade blödningstiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia – direkta trombinhämmare, ATC-kod: B01AE02

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) är ett rekombinant hirudin som framställts från jästceller. Polypeptiden består av 65 aminosyror och har en molekylvikt på 6979,5 Dalton. Naturligt hirudin produceras i spår mängder som en familj av mycket homologa isopoly-peptider av blodigeln *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin är en mycket specifik direkt hämmare av trombin. Aktivitet mäts med ett kromogent test. En antitrombin enhet (ATU) är den mängd hirudin som neutraliserar en enhet av WHO preparation 89/588 av trombin. Den specifika aktiviteten av lepirudin är cirka 16 000 ATU/mg.

Verkningsmekanism är oberoende av antitrombin III. Trombocytfaktor 4 hämmar inte lepirudin. En molekyl lepirudin binder till en molekyl trombin och blockerar därmed den trombogena aktiviteten hos trombin.

Som ett resultat av detta påverkas alla trombinberoende koagulationstester, t ex ökar APTT- värdena på ett dosberoende sätt.

Den kliniska informationen om HIT typ II i denna produktresumé grundar sig på data från prospektiva studier vilka omfattar totalt 198 HIT typ II patienter behandlade med Refludan. På indikationen HIT typ II med tromboembolisk sjukdom (125 patienter) var den totala dödligheten under studieperioden cirka 9 % medan amputationer och nya tromboemboliska komplikationer noterades hos 6 % respektive 10 %.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

De farmakokinetiska egenskaperna hos lepirudin efter intravenös administrering beskrivs väl av en två-compartmentmodell. Distributionen är väsentligen begränsad till extracellulärrummet och karakteriseras av en initial halveringstid på cirka 10 minuter. Elimineringen följer en process med första ordningens kinetik och karakteriseras av en slutlig halveringstid på cirka 1,3 timmar hos unga friska frivilliga.

Både utsöndring och metabolisering äger rum i njuren och ungefär 45 % av den administrerade dosen är påvisbar i urinen. Ungefär 35 % av dosen utsöndras som oförändrad förening.

Clearance för lepirudin minskar i proportion till den gällande glomerulära filtrationshastigheten. Hos kvinnliga patienter är clearance ungefär 25 % lägre jämfört med manliga patienter.

Hos äldre patienter är systemisk clearance ungefär 25 % lägre jämfört med yngre patienter. Enbart ålder orsakar en 7 %-ig reduktion av clearance från 30 till 70 års ålder. Huvuddelen av skillnaden i clearance mellan unga och äldre patienter beror på skillnader i njurfunktion. Förlängda eliminationshalveringstider på ungefär 2 dagar observerades hos patienter med terminal njurinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicitet

Toxicitetsstudier med endos- och flerdostillförsel på möss, råttor och apor visade de biverkningar som kan förväntas vid en förstärkt farmakodynamisk effekt av lepirudin. Hos apor inträffade retinala blödningar. Dessutom observerades hos råttor en lätt till måttlig sinushistiocytos i de regionala lymfnoderna och minskade hemosiderinupplagringar i mjälten. Antikroppar mot hirudin, som

observerades hos flera av de behandlade aporna medförde en förlängning av den terminala halveringstiden och en ökning av den systemiska exponeringen för lepirudin.

Mutagenicitet

Lepirudin var inte mutagent eller klastogent i standardtester för sådana effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- mannitol
- natriumhydroxid för justering till pH 7

6.2 Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning: används omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska:

Färglös glasflaska (glas typ I förseglad med gummipropp av bromobutyl, plast- och aluminium lock.

Förpackningar:

- Förpackning med 1 injektionsflaska
- Förpackningar med 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna rekommendationer

- Upplösning och ytterligare spädning skall utföras under sterila förhållanden.
- För upplösning skall vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) användas.
- För ytterligare spädning är natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning lämpliga.
- För snabb, fullständig upplösning, injicera 0,4 ml lösningsmedel i vakuumflaskan och skaka den lätt. Vid upplösning erhålls en klar, färglös vätska inom mindre än 3 minuter.
- Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.
- Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart.
- Beredningen skall värmas till rumstemperatur före administrering.
- All oanvänd lösning skall kasseras på lämpligt sätt.
- Endast polypropylensprutor för injektion får användas.

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 5 mg/ml

För intravenös bolusinjektion behövs en lösning med en koncentration på 5 mg/ml:

- Lös upp en flaska (à 20 mg lepirudin) med 0,4 ml av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
- Den slutliga koncentrationen på 5 mg/ml erhålls genom att överföra den rekonstituerade lösningen till en steril engångsspruta (med minst 5 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 4 ml.
- Den färdiga lösningen skall tillföras i relation till kroppsvikten (se 4.2).

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 2 mg/ml

För kontinuerlig intravenös infusion behövs en lösning med en koncentration på 2 mg/ml:

- Lös upp två flaskor (à 20 mg lepirudin) med 0,4 ml var av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
- Den slutliga koncentrationen på 2 mg/ml erhålls genom att överföra båda lösningarna till en steril engångsinfusionsspruta (50 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 20 ml.
- Infusionshastigheten på infusionspumpen skall ställas in i relation till kroppsvikten.
- Infusionssprutan måste bytas senast var 12:e timme efter infusionens första start.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/035/003

REFLUDAN 20 mg- Pulver för injektions- eller infusionsvätska, lösning - 1 injektionsflaska

EU/1/97/035/004

REFLUDAN 20 mg- Pulver för injektions- eller infusionsvätska, lösning - 10 injektionsflaskor

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13-03-1997

Datum för förnyat godkännande: 05-03-2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Refludan 50 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg lepirudin.

(Lepirudin är en rekombinant-DNA produkt som framställts från jästceller)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikoagulation hos vuxna patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II och tromboembolisk sjukdom, som kräver parenteral antitrombotisk behandling.

Diagnosen skall bekräftas med HIPAA (heparin induced platelet activation assay) eller en likvärdig test.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Refludan bör initieras i samråd med läkare med erfarenhet av koagulationssjukdomar.

Initial dosering

Antikoagulation hos vuxna patienter med HIT typ II och tromboembolisk sjukdom:

- 0,4 mg / kg kroppsvikt intravenöst som bolusdos
- följt av 0,15 mg / kg kroppsvikt / timme som en kontinuerlig intravenös infusion under 2 - 10 dagar eller längre om det finns kliniskt behov.

Vanligen är dosen avhängig patientens kroppsvikt. Detta gäller upp till en kroppsvikt på 110 kg. För patienter som har en kroppsvikt över 110 kg skall dosen inte ökas ytterligare (se även tabell 2 och 3, nedan).

Övervakning och justering av doseringen för Refludan

Standardrekommendationer

Övervakning:

- I allmänhet skall doseringen (infusionshastigheten) justeras i enlighet med den aktiverade tromboplastintiden, APTT.
- Den första APTT-bestämningen bör göras 4 timmar efter initiering av Refludanterapi

- APTT skall kontrolleras minst en gång per dag. Mer frekventa bestämmningar kan bli nödvändiga t. ex. för patienter med nedsatt njurfunktion eller med ökad blödningsrisk.
- Eftersträvat intervall (terapeutiskt fönster) för APTT:
 - Vid användning av "Actin FS" eller "Neothromtin" i automatiska koagulometrar är det eftersträvide intervallet för APTT en 1,5- till 3-faldig förlängning av det normala kontrollvärdet.
 - Med andra reagenser skall den övre gränsen för det terapeutiska APTT-fönstret minskas till en 2,5-faldig förlängning av det normala kontrollvärdet.
 - För att erhålla specifika och exakta APTT-gränser kan den använda laboratorieutrustningen/ testreagensen kalibreras genom att till standardiserad humanplasma sätta lepirudin 0,15 µg/ml (nedre gräns) och 1,5 µg/ml (övre gräns).

Dosjusteringar:

- Varje APTT värde som ligger utanför det eftersträvide intervallet skall omgående kontrolleras igen innan några slutsatser dras avseende dosjusteringar, såvida det inte finns ett kliniskt behov av att agera omedelbart.
- Om det kontrollerade APTT-värdet ligger över det eftersträvide intervallet, bör infusionen avbrytas under två timmar. Vid återinsättandet bör infusionshastigheten minskas med 50 % (ingen ytterligare intravenös bolusdos skall ges). APTT bör mätas igen efter 4 timmar.
- Om det kontrollerade APTT-värdet ligger under det eftersträvide intervallet, bör infusionshastigheten ökas med 20 %. APTT bör mätas igen efter 4 timmar.
- Generellt bör inte en infusionshastighet av 0,21 mg/kg/timme överskridas utan att man först kontrollerar koagulationsavvikelser vilka eventuellt kan förhindra ett riktigt APTT svar.

Rekommendationer för användning till patienter som planeras övergå till peroral antikoagulation

Om en patient skall ges kumarinderivat (vitamin K antagonister) för peroral antikoagulation efter Refludanterapi gäller följande: Behandling med kumarinderivat ska sättas in först när trombocyttallet börjar normaliseras. Den tänkta underhållsdosen ska påbörjas utan belastningsdos. För att undvika protrombotisk effekt i början av kumarinbehandlingen bör parenteral antikoagulationsbehandling fortgå i 4 till 5 dagar (se information i bipacksedeln för oralt antikoagulantium). Det parenterala läkemedlet kan sättas ut när den internationella normaliserade kvoten (International Normalised Ratio; INR) stabiliserats inom önskat område.

Rekommendationer för behandling av patienter med nedsatt njurfunktion

Då lepirudin nästan uteslutande utsöndras och metaboliseras renalt (se även avsnitt 5.2), bör patientens njurfunktionen tas i beaktande före behandling. Vid nedsatt njurfunktion kan en relativ överdosering inträffa även vid standarddosering. Bolusdosen och infusionshastigheten måste därför minskas vid känd eller misstänkt njurinsufficiens (kreatininclearance < 60 ml/min eller kreatininvärde > 15 mg/l [133 µmol/l]).

I kliniska prövningar har Refludan inte administrerats terapeutiskt till HIT typ II patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Följande doseringsrekommendationer är grundade på endosstudier på ett litet antal patienter med nedsatt njurfunktion. Rekommendationerna är därför endast preliminära.

Dosjusteringar skall baseras på kreatininclearancevärden som erhållits med en pålitlig metod (24 timmars urinsamling), när sådana finns tillgängliga. I annat fall baseras dosjusteringen på kreatininvärdet.

I samtliga fall skall bolusdosen minskas till 0,2 mg / kg kroppsvikt.

Infusionshastigheten måste minskas i enlighet med tabell 1. Utökad APTT kontroll är nödvändig.

Tabell 1: Reduktion av infusionshastigheten för patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance [ml/min]	Kreatininvärde [mg/l ($\mu\text{mol/l}$)]	Justerad infusionshastighet [% av ursprunglig dos]
45 - 60	16 - 20 (141 - 177)	50 %
30 - 44	21 - 30 (178 - 265)	30 %
15 - 29	31 - 60 (266 - 530)	15 %
under 15 *	över 60 (530)*	undvik eller AVBRYT infusion! *

* Hos hemodialyspatienter eller vid akut njursvikt (kreatininclearance < 15 ml/min eller kreatininvärden > 60 mg/l [530 $\mu\text{mol/l}$]), skall Recludaninfusion undvikas eller avbrytas. Endast om APTT-värdena har sjunkit under den nedre terapeutiska gränsen (se Övervakning: eftersträvat intervall), kan ytterligare intravenösa bolusdoser om 0,1 mg / kg kroppsvikt varannan dag övervägas.

Administreringssätt

Lös upp det frystorkade pulvret såsom beskrivs i avsnitt 6.6.

Initial intravenös bolus:

För intravenös bolusinjektion behövs en lösning med en koncentration på 5 mg/ml.

Intravenös injektion skall ges långsamt.

Tabell 2: Exempel på standardinjektionsvolym enligt kroppsvikt

Kroppsvikt [kg]	Injektionsvolym [ml]	
	Dosering 0,4 mg / kg kroppsvikt	Dosering 0,2 mg / kg kroppsvikt
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

Intravenös infusion:

För kontinuerlig intravenös infusion behövs en lösning med en koncentration på 2 mg/ml. Infusionspumpens hastighet (ml per timme) skall ställas in i relation till kroppsvikten.

Tabell 3: Exempel på standardinfusionshastighet enligt kroppsvikt

Kroppsvikt [kg]	Infusionshastighet [ml/timme]	
	Dosering 0,15 mg / kg kroppsvikt / timme	Dosering 0,1 mg / kg kroppsvikt / timme
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 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot lepirudin, hirudiner eller övriga innehållsämnen
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)

Vid aktiv blödning eller blödningstendens är det i allmänhet ej lämpligt att administrera Refludan. Den behandlande läkaren skall göra en noggrann värdering där risken med tillförsel av Refludan vägs mot den förväntade nyttan och där man beaktar möjliga metoder för att kontrollera blödning.

Detta gäller i synnerhet följande situationer med ökad blödningsrisk:

- Nyligen genomförd punktion av stora kärl eller organ
- Anomali av organ eller kärl
- Nyligen genomgången cerebrovaskulär incident, stroke eller intracerebral kirurgi
- Grav, okontrollerad hypertoni
- Bakteriell endokardit
- Gravyt nedsatt njurfunktion
- Hemorragisk diates
- Nyligen genomgången större operation
- Nyligen genomgången blödning (t ex intrakraniell, gastrointestinal, intraokulär, pulmonell)
- Uppenbara tecken på blödning
- Nyligen aktivt magsår
- Ålder >65 år

4.4 Varningar och försiktighet

- Anafylaxi: Refludan kan orsaka allergiska reaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock (se avsnitt 4.8). Anafylaktiska reaktioner med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som återexponerats för Refludan vid en andra eller efterföljande behandlingsomgång. Därför måste alternativ behandling övervägas före ett beslut att återexponera en patient för Refludan. Eftersom dessa reaktioner är immunmedierade kan patienter som nyligen exponerats för hirudin eller en hirudinanalog löpa ökad risk. Behandling med Refludan ska endast inledas där medicinsk assistans är omedelbart tillgänglig och där man har beredskap för behandling av anafylaktiska reaktioner.
- Patienter ska informeras om att de har behandlats med Refludan.
- Vid nedsatt njurfunktion kan relativ överdosering inträffa även vid standarddos. Behandlande läkare ska därför göra en noggrann bedömning där riskerna för administration vägs emot den förutsedda effekten. Det kan bli nödvändigt att exkludera patienter med nedsatt njurfunktion från behandling med lepirudin. Infusionshastigheten måste reduceras vid känd eller misstänkt njurinsufficiens (se avsnitt 4.2. och 5.2).
- Det finns ingen erfarenhet av användning med lepirudin hos patienter med signifikant nedsatt leverfunktion. Levercirros kan också påverka den renala utsöndringen av lepirudin. Allvarlig leverskada (t ex levercirros) kan förstärka den antikoagulerande effekten av lepirudin beroende på koagulationsdefekter sekundärt till reducerad bildning av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer.
- Uppkomst av anti-hirudin antikroppar observerades hos cirka 40 % av HIT typ II patienterna och har särskilt rapporterats vid behandling överskridande fem dagar. Detta kan leda till en ökad antikoagulationseffekt av lepirudin, troligen beroende på fördröjd renal utsöndring av aktivt lepirudin-antihirudin komplex. Noggrann övervakning av APTT är därför nödvändig även under långvarig terapi. Det fanns inga tecken på neutralisering av lepirudin eller allergisk reaktion associerad med det positiva antikroppstestresultatet.
- Erfarenhet av kombinerad terapi med trombolytiska läkemedel till patienter med HIT typ II är mycket begränsad. Eftersom risken för allvarlig blödning är avsevärd i denna situation, bör dosen av Refludan påtagligt reduceras. Den optimala doseringsregimen för Refludan under dessa förhållanden är ej känd.
- Barn: Säkerhet och effektivitet har inte fastställts hos barn.

- Äldre: Äldre patienter har en ökad risk för blödningskomplikationer vid behandling med antikoagulantia. Vid doseringen av lepirudin måste risken för nedsatt njurfunktion beaktas hos äldre patienter. Inga specifika dosjusteringar har gjorts för äldre patienter. Dosjusteringar grundas på den renala funktionen, vikt och APTT-värde (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med trombolytiska medel (t.ex. rt-PA eller streptokinas) kan

- öka risken för blödningskomplikationer
- avsevärt öka effekten av Refludan med förlängning av APTT

Samtidig behandling med kumarinderivat (vitamin K antagonister) och läkemedel som påverkar trombocytfunktionen kan också ge ökad blödningsrisk.

Samtidig användning av

- Trombolytiska läkemedel andra än acetylsalicylsyra, såsom tiklopidin eller klopido­grel,
- GpIIb/IIIa receptor antagonister såsom eptifibatide, tirofiban eller abciximab,
- andra trombinhämmare som lågmolekylära hepariner har inte utvärderats.

4.6 Graviditet och amning

Säkerheten av Refludan under graviditet och amning har inte fastställts.

I en vanlig embryotoxicitetsstudie noterades minskad överlevnad hos avkomma och moderdjur.

För närvarande finns ingen information tillgänglig om användning av Refludan under amning.

Refludan skall därför inte ges till gravida kvinnor eller ammande mödrar

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Huvuddelen av de biverkningar som patienter som behandlades med Refludan upplevde var generellt sett relaterade till blödning (>1/10). Livshotande blödningsincidenter (inklusive intrakraniella blödningar) rapporterades som mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) hos de patienter med akut koronarsyndrom som deltog i de kliniska studierna. Vid intensifierad övervakning av HIT typ II efter att läkemedlet godkännts för försäljning har fatal blödning rapporterats hos 1 % och intrakraniell blödning hos 0,2 % av patienterna.

De biverkningar som rapporterats med Refludan visas i nedanstående tabell:

Mycket vanliga (> 1/10); Vanliga (> 1/100, < 1/10); Mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100); Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000); Mycket sällsynta (<1/10 000)		
Organsystemklass	Mycket vanliga	Sällsynta
Immunsystemet		Anafylaktiska/oida reaktioner
Blodkär	Anemi eller sänkt hemoglobinvärde utan tydlig blödningskälla Hematom Blödning från punktionsställen Epistaxis Hematuri Gastrointestinal blödning Vaginal blödning Rektal blödning Pulmonell blödning Postoperativ hemothorax Hemoperikardium Intrakraniell blödning	Blodvallningar Chock, inklusive fatal chock
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta Stridor Dyspné
Hud och subkutan vävnad		Allergiska hudreaktioner (inklusive utslag) Pruritus Urticaria Angioödem (inklusive ansiktsödem, tungödem, larynxödem)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber Frossbrytningar Reaktioner på injektionsstället, inklusive smärta.

4.9 Överdoser

I fall av överdosering kan blödningsrisken öka.

För närvarande finns ingen specifik antidot mot lepirudin tillgänglig. Om livshotande blödning inträffar och alltför höga plasmanivåer av lepirudin misstänks, skall nedanstående rekommendationer följas:

- STOPPA Refludan-tillförseln omedelbart
- Bestäm APTT och övriga koagulationsparametrar som anses lämpliga
- Bestäm hemoglobin och förbered för blodtransfusion
- Följ aktuella riktlinjer för chockbehandling.

Individuella fallrapporter och *in vitro* data antyder dessutom att användning av antingen hemofiltration eller hemodialys (med användande av högflödesdialysmembran med en brytpunkt på 50 000 Dalton kan vara av nytta i denna situation.

Resultat från studier på grisar visade att tillförsel av von Willebrand faktor (vWF, 66 I.U. / kg kroppsvikt) märkbart reducerade blödningstiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia – direkta trombinhämmare, ATC-kod: B01AE02

Lepirudin ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudin) är ett rekombinant hirudin som framställts från jästceller. Polypeptiden består av 65 aminosyror och har en molekylvikt på 6979,5 Dalton. Naturligt hirudin produceras i spår mängder som en familj av mycket homologa isopoly-peptider av blodigeln *Hirudo medicinalis*.

Lepirudin är en mycket specifik direkt hämmare av trombin. Aktivitet mäts med ett kromogent test. En antitrombin enhet (ATU) är den mängd hirudin som neutraliserar en enhet av WHO preparation 89/588 av trombin. Den specifika aktiviteten av lepirudin är cirka 16 000 ATU/mg.

Verkningsmekanism är oberoende av antitrombin III. Trombocytfaktor 4 hämmar inte lepirudin. En molekyl lepirudin binder till en molekyl trombin och blockerar därmed den trombogena aktiviteten hos trombin.

Som ett resultat av detta påverkas alla trombinberoende koagulationstester, t ex ökar APTT- värdena på ett dosberoende sätt.

Den kliniska informationen om HIT typ II i denna produktresumé grundar sig på data från prospektiva studier vilka omfattar totalt 198 HIT typ II patienter behandlade med Repludin. På indikationen HIT typ II med tromboembolisk sjukdom (125 patienter) var den totala dödligheten under studieperioden cirka 9 % medan amputationer och nya tromboemboliska komplikationer noterades hos 6 % respektive 10 %.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

De farmakokinetiska egenskaperna hos lepirudin efter intravenös administrering beskrivs väl av en två-compartmentmodell. Distributionen är väsentligen begränsad till extracellulärutrymme och karakteriseras av en initial halveringstid på cirka 10 minuter. Elimineringen följer en process med första ordningens kinetik och karakteriseras av en slutlig halveringstid på cirka 1,3 timmar hos unga friska frivilliga.

Både utsöndring och metabolisering äger rum i njuren och ungefär 45 % av den administrerade dosen är påvisbar i urinen. Ungefär 35 % av dosen utsöndras som oförändrad förening.

Clearance för lepirudin minskar i proportion till den gällande glomerulära filtrationshastigheten. Hos kvinnliga patienter är clearance ungefär 25 % lägre jämfört med manliga patienter.

Hos äldre patienter är systemisk clearance ungefär 25 % lägre jämfört med yngre patienter. Enbart ålder orsakar en 7 %-ig reduktion av clearance från 30 till 70 års ålder. Huvuddelen av skillnaden i clearance mellan unga och äldre patienter beror på skillnader i njurfunktion. Förlängda eliminationshalveringstider på ungefär 2 dagar observerades hos patienter med terminal njurinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicitet

Toxicitetsstudier med endos- och flerdostillförsel på möss, råttor och apor visade de biverkningar som kan förväntas vid en förstärkt farmakodynamisk effekt av lepirudin. Hos apor inträffade retinala blödningar. Dessutom observerades hos råttor en lätt till måttlig sinushistiocytos i de regionala lymfnoderna och minskade hemosiderinupplagringar i mjälten. Antikroppar mot hirudin, som

observerades hos flera av de behandlade aporna medförde en förlängning av den terminala halveringstiden och en ökning av den systemiska exponeringen för lepirudin.

Mutagenicitet

Lepirudin var inte mutagent eller klastogent i standardtester för sådana effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Mannitol
- Natriumhydroxid för justering till pH 7

6.2 Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning: används omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska:

Färglös glasflaska (glas typ I förseglad med gummipropp av bromobutyl, plast- och aluminium lock.

Förpackningar:

- Förpackning med 1 injektionsflaska
- Förpackningar med 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna rekommendationer

- Upplösning och ytterligare spädning skall utföras under sterila förhållanden.
- För upplösning skall vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) användas.
- För ytterligare spädning är natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning lämpliga.
- För snabb, fullständig upplösning, injicera 1 ml lösningsmedel i vakuumflaskan och skaka den lätt. Vid upplösning erhålls en klar, färglös vätska inom mindre än 3 minuter.
- Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.
- Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart.
- Beredningen skall värmas till rumstemperatur före administrering.
- All oanvänd lösning skall kasseras på lämpligt sätt.
- Endast polypropylensprutor för injektion får användas.

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 5 mg/ml

För intravenös bolusinjektion behövs en lösning med en koncentration på 5 mg/ml:

- Lös upp en flaska (å 50 mg lepirudin) med 1 ml av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
- Den slutliga koncentrationen på 5 mg/ml erhålls genom att överföra den rekonstituerade lösningen till en steril engångsspruta (med minst 10 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 10 ml.
- Den färdiga lösningen skall tillföras i relation till kroppsvikten (se 4.2).

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 2 mg/ml

För kontinuerlig intravenös infusion behövs en lösning med en koncentration på 2 mg/ml:

- Lös upp två flaskor (å 50 mg lepirudin) med 1 ml var av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
- Den slutliga koncentrationen på 2 mg/ml erhålls genom att överföra båda lösningarna till en steril engångsinfusionsspruta (50 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 50 ml.
- Infusionshastigheten på infusionspumpen skall ställas in i relation till kroppsvikten.
- Infusionssprutan måste bytas senast var 12:e timme efter infusionens första start.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/035/001 REFLUDAN 50 mg- Pulver för injektions- eller infusionsvätska, lösning - 1 injektionsflaska

EU/1/97/035/002 REFLUDAN 50 mg- Pulver för injektions- eller infusionsvätska, lösning - 10 injektionsflaskor

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 13-03-1997

Datum för förnyat godkännande: 05-03-2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DET AKTIVA INNEHÅLLSÄMNET
OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DET AKTIVA INNEHÅLLSÄMNET OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress på tillverkare av aktivt innehållsämne av biologiskt ursprung

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

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG: 20 mg x 1 injektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Refludan 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
lepirudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 20 mg lepirudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: mannitol, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska, pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Lös upp innehållet i en injektionsflaska (20 mg lepirudin) med 0,4 ml av antingen vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Ytterligare spädning är nödvändig före användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart. Använd ej lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänd lösning på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/035/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG: 20 mg x 10 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Refludan 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
lepirudin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 20 mg lepirudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: mannitol, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 x 1 injektionsflaskor, pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Lös upp innehållet i en injektionsflaska (20 mg lepirudin) med 0,4 ml av antingen vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Ytterligare spädning är nödvändig före användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart. Använd ej lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänd lösning på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/035/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA ETIKETT: 20 mg

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Refludan 20 mg, pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

Lepirudin

För intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG: 50 mg x 1 injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN

**Refludan 50 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
lepirudin**

2. DEKLARATION AV AKTIV (A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 50 mg lepirudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: mannitol, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska, pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Lös upp innehållet i en injektionsflaska (50 mg lepirudin) med 1 ml av antingen vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Ytterligare spädning är nödvändig före användning. Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart. Använd ej lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i yttkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänd lösning på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/97/035/001

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG: 50 mg x 10 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDELTS NAMN

**Refludan 50 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
lepirudin**

2. DEKLARATION AV AKTIV (A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 50 mg lepirudin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: mannitol, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 x 1 injektionsflaskor, pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Lös upp innehållet i en injektionsflaska (50 mg lepirudin) med 1 ml av antingen vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Ytterligare spädning är nödvändig före användning. Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart. Använd ej lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

Kassera oanvänd lösning på lämpligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/97/035/002

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA ETIKETT: 50 mg

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Refludan 50 mg, pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
Lepirudin
För intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCH NUMMER

Lot {nummer}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Refludan 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

Lepirudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Refludan är och vad det används för
2. Innan du använder Refludan
3. Hur du använder Refludan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Refludan ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD REFLUDAN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Refludan är ett läkemedel mot trombos.

Läkemedel mot trombos är läkemedel som förhindrar bildning av blodproppar (trombos).

Refludan används för antikoagulation hos vuxna patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II och tromboembolisk sjukdom, som kräver antitrombotisk behandling som ges som injektion (t ex intravenös). HIT typ II är en sjukdom som kan inträffa efter det att du fått läkemedel som innehåller heparin. Det är en speciell sorts allergi mot heparin. Den kan förorsaka ett alltför lågt antal blodplättar och/eller blodproppar i dina blodkärl (trombos).

Detta kan dessutom leda till att blodproppar kan upplagras i organen.

2. INNAN DU ANVÄNDER REFLUDAN

Använd inte Refludan

- om du är allergisk (överkänslig) mot lepirudin, hirudin eller något av övriga innehållsämnen i Refludan.
- om du är gravid eller ammar.

Var särskilt försiktig med Refludan

Om du har blödningstendens kommer den behandlande läkaren att göra en noggrann värdering där risken med tillförsel av Refludan vägs mot den förväntade nyttan.

Berätta för din läkare om du har eller har haft:

- Nyligen genomförd punktion av stora kärl eller organ
- Anomali av organ eller kärl
- Nyligen genomgången stroke, olycksfall eller operation som berör hjärnan
- Högt blodtryck
- Inflammation/infektion i hjärtat
- Avancerad njursjukdom
- Avancerad blödningstendens

- Nyligen genomgången större operation
- Nyligen genomgången blödning (t ex i hjärnan, magen/tarmarna, ögat, lungan)
- Uppenbara tecken på blödning
- Nyligen aktivt magsår.
- Ålder > 65 år.

Informera din läkare om du har nedsatt njurfunktion eller levercirros (långt framskriden leversjukdom). Läkaren kommer då att minska dosen.

Du bör också informera din läkare om du någon gång tidigare har fått Refludan, hirudin eller en hirudinanalog.

Användning av andra läkemedel

Tala om för din läkare eller farmaceut om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Läkemedel som ges för att lösa upp blodproppar eller tabletter som förhindrar bildning av blodproppar (kumarinderivat) kan öka risken för blödning om de ges samtidigt.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Refludan skall inte ges till gravida kvinnor eller ammande mödrar.

3. HUR DU ANVÄNDER REFLUDAN

Din läkare kommer att bestämma och kontrollera doseringen och behandlingstidens längd för din behandling med Refludan efter ditt kliniska tillstånd, din kroppsvikt och vissa laboratorievärden.

Om du upplever att effekten av Refludan är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller farmaceut.

När Refludan är blandat med ett lämpligt lösningsmedel skall det administreras i en ven, via injektion och sedan via infusion.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Refludan orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (minst 1 av 10 användare)

- Blödning

Rapporterade blödningskomplikationer innefattar:

blodbrist eller sänkning av hemoglobinvärdet utan tydlig källa för blödningen, blånad, blödningar från punktionsställen, näsblod, blod i urinen, blödning från slidan, blödning från magtarmkanalen, ändtarmsblödning, lungblödning, blödning i brösthålan och runt hjärtat efter operation, blödning i hjärnan.

Allvarliga blödningar, speciellt blödning i hjärnan, kan vara livshotande. I en intensifierad övervakning efter godkännandet rapporterades blödning som ledde till döden hos 1% och blödning i hjärnan eller mellan hjärna och skallben hos 0,2 % av patienterna med HIT typ II.

Allvarliga blödningar kan leda till minskad volym av blod i cirkulationen, lågt blodtryck, chock och dess kliniska följsymtom.

Sällsynta (färre än 1 av 1 000 användare drabbas)

- Allergiska hudreaktioner (inklusive utslag), klåda, blodvallningar, feber, frossa.
- Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive nässelutslag, svårt att andas (t ex i samband med spasmer), hosta, väsande andning, vätskeansamling i kroppen och i blodkärlen (inkluderat: ansiktssvullnad, tungsvullnad, struplockssvullnad). I svåra fall kan dessa leda till chock och död.
- Reaktioner på injektionsstället, inklusive smärta.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR REFLUDAN SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg. dat.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Använd inte Refludan om den blandade lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

Efter upplösning skall Refludan användas omedelbart.

All oanvänd lösning skall kasseras på lämpligt sätt.

6 ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lepirudin, en rekombinant-DNA-produkt som framställts från jästceller.

Övriga innehållsämnen är mannitol (E421) och natriumhydroxid för pH-justering.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Refludan är ett vitt pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, förpackat i en injektionsflaska om 20 mg lepirudin. Refludan finns tillgängligt i förpackningar med 1 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

<-----
Följande uppgifter är uteslutande för läkare och hälsovårdspersonal:

Instruktioner för användning och hantering:

Allmänna rekommendationer

- Upplösning och ytterligare spädning skall utföras under sterila förhållanden.
- För upplösning skall vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) användas.
- För ytterligare spädning är natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller 5 % glukoslösning lämpliga.
- För snabb, fullständig upplösning, injicera 0,4 ml lösningsmedel i vakuumflaskan och skaka den lätt. Vid upplösning erhålls en klar, färglös vätska inom mindre än 3 minuter.
- Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.
- Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart.
- Beredningen skall värmas till rumstemperatur före administrering.
- All oanvänd lösning skall kasseras på lämpligt sätt.
- Endast polypropylensprutor för injektion får användas.

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 5 mg/ml

För intravenös bolusinjektion behövs en lösning med en koncentration på 5 mg/ml:

- Lös upp en flaska (20 mg lepirudin) med 0,4 ml av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%).
- Den slutliga koncentrationen på 5 mg/ml erhålls genom att överföra den rekonstituerade lösningen till en steril engångsspruta (med minst 5 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 4 ml.
- Den färdiga lösningen skall tillföras på ett sätt som står i relation till kroppsvikten.

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 2 mg/ml

För kontinuerlig intravenös infusion behövs en lösning med en koncentration på 2 mg/ml:

- Lös upp två flaskor (à 20 mg lepirudin) med 0,4 ml var av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%).
- Den slutliga koncentrationen på 2 mg/ml erhålls genom att överföra båda lösningarna till en steril engångsinfusionsspruta (50 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 20 ml.
- Infusionshastigheten på infusionspumpen skall ställas in i relation till kroppsvikten .
- Infusionssprutan måste bytas senast var 12:e timme efter infusionens första start.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Refludan 50 mg pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

Lepirudin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa om den.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Refludan är och vad det används för
2. Innan du använder Refludan
3. Hur du använder Refludan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Refludan ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD REFLUDAN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Refludan är ett läkemedel mot trombos.

Läkemedel mot trombos är läkemedel som förhindrar bildning av blodproppar (trombos).

Refludan används för antikoagulation hos vuxna patienter med heparininducerad trombocytopeni (HIT) typ II och tromboembolisk sjukdom, som kräver antitrombotisk behandling som ges som injektion (t ex intravenös). HIT typ II är en sjukdom som kan inträffa efter det att du fått läkemedel som innehåller heparin. Det är en speciell sorts allergi mot heparin. Den kan förorsaka ett alltför lågt antal blodplättar och/eller blodproppar i dina blodkärl (trombos).

Detta kan dessutom leda till att blodproppar kan upplagras i organen.

2. INNAN DU ANVÄNDER REFLUDAN

Använd inte Refludan

- om du är allergisk (överkänslig) mot lepirudin, hirudin eller något av övriga innehållsämnen i Refludan.
- om du är gravid eller ammar.

Var särskilt försiktig med Refludan

Om du har blödningstendens kommer den behandlande läkaren att göra en noggrann värdering där risken med tillförsel av Refludan vägs mot den förväntade nyttan.

Berätta för din läkare om du har eller har haft:

- Nyligen genomförd punktion av stora kärl eller organ
- Anomali av organ eller kärl
- Nyligen genomgången stroke, olycksfall eller operation som berör hjärnan
- Högt blodtryck
- Inflammation/infektion i hjärtat
- Avancerad njursjukdom
- Avancerad blödningstendens

- Nyligen genomgången större operation
- Nyligen genomgången blödning (t ex i hjärnan, magen/tarmarna, ögat, lungan)
- Uppenbara tecken på blödning
- Nyligen aktivt magsår.
- Ålder > 65 år.

Informera din läkare om du har nedsatt njurfunktion eller levercirros (långt framskriden leversjukdom). Läkaren kommer då att minska dosen.

Du bör också informera din läkare om du någon gång tidigare har fått Refludan, hirudin eller en hirudinanalog.

Användning av andra läkemedel:

Tala om för din läkare eller farmaceut om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Läkemedel som ges för att lösa upp blodproppar eller tabletter som förhindrar bildning av blodproppar (kumarinderivat) kan öka risken för blödning om de ges samtidigt.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Refludan skall inte ges till gravida kvinnor eller ammande mödrar.

3. HUR DU ANVÄNDER REFLUDAN

Din läkare kommer att bestämma och kontrollera doseringen och behandlingstidens längd för din behandling med Refludan efter ditt kliniska tillstånd, din kroppsvikt och vissa laboratorievärden.

Om du upplever att effekten av Refludan är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller farmaceut.

När Refludan är blandat med ett lämpligt lösningsmedel skall det administreras i en ven, via injektion och sedan via infusion.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Refludan orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (minst 1 av 10 användare)

- Blödning

Rapporterade blödningskomplikationer innefattar:

blodbrist eller sänkning av hemoglobinvärdet utan tydlig källa för blödningen, blånad, blödningar från punktionsställen, näsblod, blod i urinen, blödning från slidan, blödning från magtarmkanalen, ändtarmsblödning, lungblödning, blödning i brösthålan och runt hjärtat efter operation, blödning i hjärnan.

Allvarliga blödningar, speciellt blödning i hjärnan, kan vara livshotande. I en intensifierad övervakning efter godkännandet rapporterades blödning som ledde till döden hos 1% och blödning i hjärnan eller mellan hjärnan och skallben hos 0,2 % av patienterna med HIT typ II.

Allvarliga blödningar kan leda till minskad volym av blod i cirkulationen, lågt blodtryck, chock och dess kliniska följsymtom.

Sällsynta (färre än 1 av 1 000 användare drabbas)

- Allergiska hudreaktioner (inklusive utslag), klåda, blodvallningar, feber, frossa.
- Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inklusive nässelutslag, svårt att andas (t ex i samband med spasmer), hosta, väsande andning, vätskeansamling i kroppen och i blodkärlen (inkluderat: ansiktssvullnad, tungsvullnad, struplockssvullnad). I svåra fall kan dessa leda till chock och död.
- Reaktioner på injektionsstället, inklusive smärta.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR REFLUDAN SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg. dat.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Använd inte Refludan om den blandade lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

Efter upplösning skall Refludan användas omedelbart.

All oanvänd lösning skall kasseras på lämpligt sätt.

6 ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är lepirudin, en rekombinant-DNA-produkt som framställts från jästceller.

Övriga innehållsämnen är mannitol (E421) och natriumhydroxid för pH-justering.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Refludan är ett vitt pulver till injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, förpackat i en injektionsflaska om 20 mg lepirudin. Refludan finns tillgängligt i förpackningar med 1 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu/>.

<-----
Följande uppgifter är uteslutande för läkare och hälsovårdspersonal:

Instruktioner för användning och hantering:

Allmänna rekommendationer

- Upplösning och ytterligare spädning skall utföras under sterila förhållanden.
- För upplösning skall vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) användas.
- För ytterligare spädning är natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller 5 % glukoslösning lämpliga.
- För snabb, fullständig upplösning, injicera 1 ml lösningsmedel i vakuumflaskan och skaka den lätt. Vid upplösning erhålls en klar, färglös vätska inom mindre än 3 minuter.
- Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller partiklar.
- Den rekonstituerade lösningen skall användas omedelbart.
- Beredningen skall värmas till rumstemperatur före administrering.
- All oanvänd lösning skall kasseras på lämpligt sätt.
- Endast polypropylensprutor för injektion får användas.

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 5 mg/ml

För intravenös bolusinjektion behövs en lösning med en koncentration på 5 mg/ml:

- Lös upp en flaska (à 50 mg lepirudin) med 1 ml av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
- Den slutliga koncentrationen på 5 mg/ml erhålls genom att överföra den rekonstituerade lösningen till en steril engångsspruta (med minst 10 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 10 ml.
- Den färdiga lösningen skall tillföras i relation till kroppsvikten.

Beredning av en Refludanlösning med en koncentration på 2 mg/ml

För kontinuerlig intravenös infusion behövs en lösning med en koncentration på 2 mg/ml:

- Lös upp två flaskor (à 50 mg lepirudin) med 1 ml var av antingen vatten till injektionsvätskor eller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %).
- Den slutliga koncentrationen på 2 mg/ml erhålls genom att överföra båda lösningarna till en steril engångsinfusionsspruta (50 ml kapacitet) och ytterligare späda med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning till en total volym på 50 ml.
- Infusionshastigheten på infusionspumpen skall ställas in i relation till kroppsvikten.
- Infusionssprutan måste bytas senast var 12:e timme efter infusionens första start.