

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Refludin 20 mg polvo para solución para inyección o perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 20 mg de lepirudina  
(Lepirudina es un producto DNA recombinante derivado de células de levadura)

Lista de excipientes, en 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para inyección o perfusión

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia asociada a heparina (TAH) de tipo II y enfermedad tromboembólica que requiere tratamiento parenteral antitrombótico.

El diagnóstico debe ser confirmado por EAPIH (ensayo de activación plaquetaria inducido por heparina) o pruebas equivalentes.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Refludin debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en alteraciones de la coagulación.

#### **Posología inicial**

Anticoagulación en pacientes adultos con TAH de tipo II y enfermedad tromboembólica:

- 0,4 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa con dosis en bolo
- seguido de 0,15 mg/kg. de peso corporal / hora en perfusión intravenosa continua durante 2-10 días o más tiempo si fuera clínicamente necesario.

Normalmente, la posología depende del peso corporal del paciente. Esto es válido hasta un peso corporal de 110 kg. En pacientes con un peso corporal superior a 110 kg, la posología no debe elevarse por encima de la dosis correspondiente al peso corporal de 110 kg (véanse también las Tablas 2 y 3, más adelante).

#### **Control y modificación de la posología de Refludin**

##### **Recomendaciones generales**

*Control:*

- En general, la posología (velocidad de perfusión) debe ajustarse en función del tiempo de tromboplastina parcial activada, TTPa.
- La primera determinación del TTPa debe realizarse 4 horas después del inicio del tratamiento con Recludin.
- El TTPa debe controlarse al menos una vez al día. Pueden ser necesarias determinaciones más frecuentes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal o con un riesgo aumentado de hemorragia.
- Rango deseado (ventana terapéutica) del TTPa:
  - Utilizando “Actin FS” o “Neothromtin” en coagulómetros automáticos, el rango deseado del TTPa es la prolongación 1,5 a 3 veces mayor del valor normal de control.
  - Con otros reactivos, el límite superior de la ventana terapéutica del TTPa debe reducirse a la prolongación 2,5 veces mayor del valor normal de control.
  - Para obtener límites específicos y exactos del TTPa, podría calibrarse el equipo de laboratorio/reactivo del ensayo añadiendo al plasma humano normalizado 0,15 µg/ml de lepirudina (límite superior).

#### *Modificaciones de la dosis:*

- Todo valor del TTPa que se encuentra fuera del rango deseado deberá confirmarse inmediatamente antes de extraer conclusiones con respecto a modificaciones de la dosis, a menos que exista la necesidad clínica de reaccionar inmediatamente.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por encima del rango deseado, deberá interrumpirse la perfusión durante dos horas. Al reiniciarla, la velocidad de perfusión deberá reducirse en un 50% (no deberán administrarse bolos i.v. adicionales). Deberá determinarse de nuevo el TTPa 4 horas después.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por debajo del rango deseado, deberá aumentarse la velocidad de perfusión en un 20%. Se determinará de nuevo el TTPa 4 horas después.
- En general, no debe superarse una velocidad de perfusión de 0,21 mg/kg/hora sin comprobar alteraciones de la coagulación que podrían ser evitadas con una respuesta apropiada de TTPa.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes programados para un cambio a anticoagulación oral.

Si un paciente está programado para recibir derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) como anticoagulación oral después del tratamiento con Recludin, deberá reducirse previamente, de forma progresiva, la dosis de Recludin con el fin de alcanzar una relación de TTPa justo por encima de 1,5 antes de iniciar la anticoagulación oral. Una vez alcanzado un valor INR de 2,0 deberá suspenderse el tratamiento con Recludin.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes con insuficiencia renal

Dado que la excreción y el metabolismo de la lepirudina son casi exclusivamente renales (véase también 5.2), deberá considerarse la función renal del paciente antes de la administración. En caso de insuficiencia renal, podría producirse una sobredosis relativa incluso con la posología estándar. Por consiguiente, en caso de insuficiencia renal sospechada o demostrada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min o valor de creatinina por encima de 15 mg/l [133 µmol/l]) deberá reducirse la dosis en bolo y la velocidad de perfusión.

En estudios clínicos, Recludin no se administró de forma terapéutica a pacientes con TAH de tipo II con insuficiencia renal significativa. Las siguientes recomendaciones de posología se basan en estudios de dosis única en un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, estas recomendaciones sólo son orientativas.

Siempre que sea posible, los ajustes de la dosis se basarán en los valores del aclaramiento de creatinina obtenidos por un método fiable (orina de 24 horas). En los demás casos, el ajuste de la dosis se basará en el valor de la creatinina.

En cualquier caso, la dosis en bolo deberá reducirse a 0,2 mg/kg de peso corporal.

La velocidad de perfusión deberá reducirse de acuerdo con la Tabla 1. Es necesario el control adicional del TTPa.

**Tabla 1:** Reducción de la velocidad de perfusión en pacientes con insuficiencia renal

<b>Aclaramiento de creatinina [ml/min.]</b>	<b>Valor de creatinina [mg/l (<math>\mu</math>mol/l)]</b>	<b>Velocidad de perfusión ajustada [% de la dosis original]</b>
45-60	16 – 20 (141 – 177)	50%
30-44	21 – 30 (178 – 265)	30%
15-29	31 – 60 (266 – 530)	15%
Por debajo del 15*	Por encima de 60 (530)*	¡ evitar o SUSPENDER la perfusión!*

\* En pacientes en hemodiálisis o en caso de insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina por debajo de 15 ml/min o valor de creatinina por encima de 60 mg/l [530  $\mu$ mol/l]), debe evitarse o suspenderse la perfusión de Refluidin. Sólo si los valores del TTPa han descendido por debajo del límite terapéutico inferior (véase 4.2.2 Control: rango deseado), podrá considerarse la administración de dosis en bolo i.v. de 0,1 mg/kg de peso corporal en días alternos.

### **Método de administración**

Reconstituir el liofilizado como se describe en la sección 6.6.

#### **Bolo intravenoso inicial:**

Para la inyección intravenosa en bolo se necesita una solución con una *concentración de 5 mg/ml*. La inyección intravenosa debe realizarse lentamente.

**Tabla 2.** Ejemplos del volumen de inyección estándar en función del peso corporal

<b>Peso corporal [kg]</b>	<b>Volumen de inyección [ml]</b>	
	<b>Dosis 0,4 mg / kg peso corporal</b>	<b>Dosis 0,2 mg / kg peso corporal</b>
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
$\geq 110$	8,8	4,4

#### **Perfusión intravenosa:**

Para la perfusión intravenosa continua se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml. La velocidad del perfusor automático [ml por hora] debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal.

**Tabla 3:** Ejemplos de la velocidad de perfusión estándar en función del peso corporal

<b>Peso corporal [kg]</b>	<b>Velocidad de inyección [ml/h]</b>	
	<b>Dosis 0,15 mg / kg peso corporal/h</b>	<b>Dosis 0,1 mg / kg peso corporal/h</b>
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 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a lepirudina, a hirudinas o a otros componentes de Refludin
- Embarazo y lactancia

Cuando hay hemorragia activa o de existir tendencia a la hemorragia, generalmente no es recomendable administrar Refludin. El médico deberá valorar cuidadosamente el riesgo de la administración de Refludin frente a su efecto beneficioso previsto, teniendo en cuenta las posibles medidas para controlar la hemorragia.

Se incluyen aquí particularmente los casos siguientes con un aumento en el riesgo de hemorragia:

- Punción reciente de grandes vasos o biopsia de órganos
- Anomalía de vasos u órganos
- Accidente cerebrovascular, ictus o cirugía intracerebral recientes
- Hipertensión grave no controlada
- Endocarditis bacteriana
- Insuficiencia renal avanzada
- Diátesis hemorrágica
- Cirugía mayor reciente
- Hemorragia reciente (p.e. intracraneal, gastrointestinal, intraocular, pulmonar)
- Signos manifiestos de hemorragias.
- Úlcera péptica activa reciente
- Edad > 65 años.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Anafilaxia: Refludin puede causar reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia y shock (ver 4.8 Reacciones Adversas). Se han notificado reacciones anafilácticas con resultado de muerte en pacientes reexpuestos a Refludin en un segundo ciclo de tratamiento o en tratamientos subsiguientes. Por lo tanto, se deben considerar opciones alternativas de tratamiento antes de tomar la decisión de reexponer a un paciente a Refludin. Como estas reacciones están mediadas inmunológicamente, los pacientes con exposición reciente a hirudina o a análogos de hirudina, puede tener un riesgo aumentado. El tratamiento con Refludin se debe realizar solamente en un medio donde se disponga de atención médica inmediata y se puedan tratar las reacciones anafilácticas.
- Los pacientes deben ser informados de que han recibido Refludin.
- En caso de insuficiencia renal, puede producirse una sobredosis relativa incluso con una posología estándar. Por tanto el médico a cargo deberá sopesar el riesgo de la administración frente a los beneficios esperados. Puede ser necesario excluir pacientes con insuficiencia renal del tratamiento con lepirudina. Deberá reducirse la velocidad de perfusión en caso de insuficiencia renal sospechada o conocida (véase 4.2. y 5.2).
- No hay experiencia con lepirudina en pacientes con insuficiencia hepática significativa. La cirrosis hepática puede también afectar a la excreción renal de lepirudina.  
Las lesiones hepáticas graves (e.j.: cirrosis hepática) pueden potenciar el efecto anticoagulante de lepirudina debido a los defectos de coagulación secundarios a una generación reducida de factores de coagulación vitamina K –dependientes.
- Se ha observado la formación de anticuerpos anti-hirudina en aproximadamente el 40% de los pacientes con TAH de tipo II y se han notificado especialmente, con períodos de tratamiento superiores a cinco días. Esto podría causar un efecto anticoagulante potenciado de la lepirudina , debido a una eliminación renal retardada del complejo activo lepirudina-antihirudina. Por consiguiente, también es necesario un control estricto del TTPa durante el tratamiento prolongado. No se han encontrado signos de una neutralización de la lepirudina ni de una reacción alérgica asociada a resultados positivos de la prueba de anticuerpos.

- La experiencia de tratamiento combinado con agentes trombolíticos en pacientes con TAH tipo II es muy limitada. Dado que el riesgo de hemorragia grave es considerable, en esta situación, la posología de Refludin debe ser reducida substancialmente. El régimen posológico óptimo de Refludin en estas circunstancias no se conoce.
- Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.
- Ancianos: los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de complicaciones de hemorragia con anticoagulación. Con respecto a la dosis de lepirudina debe tenerse en cuenta el potencial de insuficiencia renal en ancianos. No se ha hecho un ajuste específico de la dosis en pacientes ancianos. El ajuste de la dosis se basa en la función renal, el peso y el TTPa (véase 4.2)

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción formales.

El tratamiento concomitante con agentes trombolíticos (p.e. rt-PA o estreptoquinasa) podría:

- aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas,
- potenciar considerablemente el efecto de Refludin sobre la prolongación del TTPa.

El tratamiento concomitante con derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) y fármacos que afecten a la función plaquetaria también podría aumentar el riesgo de hemorragia.

No se han demostrado el uso concomitante con:

- agentes antiplaquetarios distintos del ácido acetil salicílico, tales como ticlopidina o clopidogrel
- antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa tales como eptifibatide, tirofiban o abciximab,
- otros inhibidores de trombina tales como heparinas de bajo peso molecular

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad del uso de Refludin en el embarazo o la lactancia en seres humanos. En un estudio de toxicidad embrio-fetal se observó una reducción de la supervivencia materna y de las crías.

Actualmente no se dispone de información sobre el uso de Refludin durante la lactancia.

Por consiguiente, Refludin no debe administrarse a mujeres embarazadas ni madres en período de lactancia .

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquina**

No aplicable.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La siguiente información se basa en los estudios clínicos realizados en pacientes con TAH Tipo II, en pacientes con síndrome coronario agudo, y en experiencia postcomercialización.

Muy Frecuentes (> 1/10)

-Hemorragia

Escasos (>1/10.000, <1/1000)

- Reacciones cutáneas alérgicas (incluyendo rash), prurito, sofoco, fiebre, escalofríos.
- Reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo urticaria, broncospasmo, tos, estridor, disnea, angio-edema (incluyendo edema facial, edema de lengua y edema de laringe) y shock, incluyendo shock con resultado de muerte.
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor.

Los casos de hemorragia notificados incluyen:

Anemia o disminución en los valores de hemoglobina sin una causa clara de hemorragia, hematoma, hemorragia en el punto de inyección, epistaxis, hematuria, hemorragia gastrointestinal, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hemorragia pulmonar, hemotórax postoperatorio, y hemopericárdico, hemorragia intracraneal.

En pacientes con síndrome coronario agudo, incluidos en los estudios clínicos, se notificaron nada frecuentemente  $>1/1.000, <1/100$  ) acontecimientos hemorrágicos con peligro de la vida (incluyendo hemorragias intracraneales).

Experiencia post-comercialización

En un estudio de Farmacovigilancia post-comercialización en TAH tipo II se notificó hemorragia fatal en un 1 % y hemorragia intracraneal en un 0,2 % de los pacientes.

#### **4.9 Sobredosificación**

En caso de sobredosis, puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Actualmente no se dispone de ningún antídoto específico frente a la lepirudina. Si se produce una hemorragia de riesgo vital y se sospechan unos niveles plasmáticos de lepirudina demasiado altos, deberán seguirse las siguientes recomendaciones:

- SUSPENDER inmediatamente la administración de Recludin
- Determinar el TTPa y otros parámetros de la coagulación según corresponda
- Determinar la hemoglobina y preparar la transfusión de sangre.
- Seguir las recomendaciones actuales para el tratamiento del shock.

Además, informes de casos individuales y datos in vitro, sugieren que puede ser útil en esta situación, la hemofiltración o hemodiálisis (con membranas de diálisis de alto flujo con un punto límite de 50.000 Dalton).

Los resultados de estudios en cerdos mostraron que la aplicación del factor von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de peso corporal) redujo significativamente el tiempo de sangrado.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### Grupo farmacoterapéutico

Antitrombóticos (código ATC:BO1 AX [otros anticoagulantes]).

La lepirudina ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudina) es una hirudina recombinante derivada de células de levadura. Este polipéptido compuesto por 65 aminoácidos posee un peso molecular de 6979,5 Dalton. La hirudina natural es producida en cantidades insignificantes como una familia de isopolipéptidos altamente homólogos por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*.

La lepirudina es un inhibidor directo altamente específico de la trombina. Su actividad se determina mediante análisis cromogénico. Una unidad antitrombina (UAT) es la cantidad de hirudina que neutraliza una unidad de preparación 89/588 de la OMS de trombina. La actividad específica de la lepirudina es de aproximadamente 16.000 UAT/mg.

Su mecanismo de acción es independiente de la antitrombina III. El factor plaquetario 4 no inhibe la lepirudina. Una molécula de hirudina se une a una molécula de trombina, bloqueando así la actividad trombogénica de la trombina.

Como resultado, se afectan todos los análisis de la coagulación dependientes de la trombina, p. ej., los valores del TTPa aumentan de forma proporcional a la dosis.

La información clínica sobre la TAH de tipo II en este RCP se basa en los datos de dos ensayos clínicos que incluyen un total de 198 pacientes con TAH de tipo II tratados con Recludin. En la indicación TAH de tipo II con enfermedad tromboembólica (125 pacientes) la mortalidad global durante el período del estudio fue aproximadamente del 9% mientras amputaciones y nuevas contraindicaciones tromboembólicas en un 6% y 10% de los casos respectivamente.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de la lepirudina tras su administración intravenosa se describen bien por un modelo bicompartimental. La distribución se limita básicamente a los líquidos extracelulares y se caracteriza por una semivida inicial de aproximadamente 10 minutos. La eliminación sigue un proceso de primer orden y se caracteriza por una semivida terminal de unas 1,3 horas en voluntarios jóvenes sanos.

Tanto la excreción como el metabolismo tienen lugar en el riñón, y cerca del 45% de la dosis administrada es detectable en la orina. Aproximadamente el 35% de la dosis se excreta como compuesto no metabolizado.

El aclaramiento sistémico de la lepirudina disminuye en proporción a la tasa de filtración glomerular. En las mujeres, el aclaramiento sistémico es aproximadamente un 25% más bajo que en los hombres.

En pacientes ancianos, el aclaramiento sistémico de la lepirudina es aproximadamente un 20% más bajo que en pacientes jóvenes, la edad por sí sola causó una reducción del 7% en el aclaramiento en edades de 30 a 70 años. La mayor parte de la diferencia de aclaramiento entre pacientes jóvenes y ancianos es debido a las diferencias de la función renal. En los pacientes con insuficiencia renal terminal se han observado semivida de eliminación prolongadas de unos 2 días.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad general

Los estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas realizados en ratones, ratas y monos evidenciaron las reacciones adversas que son de esperar de un impacto farmacodinámico exagerado de lepirudina. Se observaron hemorragias retinianas en monos. Además se observó en ratas histiocitosis sinusoidal ligera o moderada de los nódulos linfáticos regionales. Los anticuerpos antihirudina que se observaron en algunos de los monos tratados, dieron como resultado una prolongación de la vida media terminal y un aumento de la exposición sistémica a lepirudina.

### Mutagenicidad

La lepirudina no evidenció potencial mutágeno ni clastogénico en los ensayos estándar de determinación de tales efectos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

- Manitol
- Hidróxido sódico para el ajuste a pH 7

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6

### **6.3 Período de validez**

- 2 años.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.  
Conservar en el embalaje exterior.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

*Vial de inyección:*

Vial de vidrio incoloro (vidrio de tipo I.) sellado con un tapón para perfusión de goma bromobutílica, una cápsula desgarrable de plástico y una cápsula de aluminio.

*Presentaciones:*

- Envase con 1 vial
- Envase con 10 viales.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

##### Recomendaciones generales

- La reconstitución y posterior dilución deben realizarse en condiciones estériles.
- Para la reconstitución debe utilizarse agua para inyección o solución salina isotónica.
- Para la posterior dilución, puede utilizarse soluciones de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- Para una reconstitución rápida y completa, inyecte 1 ml del disolvente en el vial al vacío y agítelo suavemente. Tras la reconstitución se obtiene una solución transparente incolora en menos de 3 minutos.
- No utilice soluciones turbias o que contengan partículas.
- La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.
- La preparación debe calentarse a temperatura ambiente antes de su administración.
- Cualquier porción de solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.
- Sólo puede usarse jeringas de polipropileno para inyección.

##### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 5 mg/ml

Para inyección intravenosa en bolo, se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml:

- Reconstituya un vial (20 mg de lepirudina) con 1 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)
- La concentración final de 5 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de la solución a una jeringa estéril desechable de polipropileno (de al menos 5 ml de capacidad) y su posterior dilución hasta un volumen total de 4 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml o glucosa al 5%.
- La solución final debe aplicarse de forma proporcional al peso corporal (véase la sección 4.2)

##### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 2 mg/ml

Para una perfusión intravenosa continua, se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml:

- Reconstituya dos viales (cada uno de ellos de 20 mg de lepirudina) con 0,4 ml cada uno de agua para inyección o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
- La concentración final de 2 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de ambas soluciones a una jeringa perfusora estéril desechable de polipropileno (de 50 ml de capacidad) y la posterior dilución hasta un volumen total de 20 ml utilizando solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La velocidad de perfusión del perfusor automático debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal (véase la sección 4.2).
- La jeringa perfusora debe cambiarse cada 12 horas después del inicio de la perfusión como muy tarde.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Schering AG D-13342 Berlín, Alemania

**8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/003 REFLUDIN – 20 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 1 vial

EU/1/97/035/004 REFLUDIN – 20 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 10 viales

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

16-03-1999

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:**

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Refludin 50 mg polvo para solución para inyección o perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 50 mg de lepirudina  
(Lepirudina es un producto DNA recombinante derivado de células de levadura)

Lista de excipientes, en 6.1

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para inyección o perfusión

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia asociada a heparina (TAH) de tipo II y enfermedad tromboembólica que requiere tratamiento parenteral antitrombótico.

El diagnóstico debe ser confirmado por EAPIH (ensayo de activación plaquetaria inducido por heparina) o pruebas equivalentes.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Refludin debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en alteraciones de la coagulación.

#### **Posología inicial**

Anticoagulación en pacientes adultos con TAH de tipo II y enfermedad tromboembólica:

- 0,4 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa con dosis en bolo
- seguido de 0,15 mg/kg. de peso corporal / hora en perfusión intravenosa continua durante 2-10 días o más tiempo si fuera clínicamente necesario.

Normalmente, la posología depende del peso corporal del paciente. Esto es válido hasta un peso corporal de 110 kg. En pacientes con un peso corporal superior a 110 kg, la posología no debe elevarse por encima de la dosis correspondiente al peso corporal de 110 kg. (véanse las Tablas 2 y 3, más adelante).

#### **Control y modificación de la posología de Refludin**

##### **Recomendaciones generales**

##### *Control:*

- En general, la posología (velocidad de perfusión) debe ajustarse en función del tiempo de tromboplastina parcial activada, TTPa.
- La primera determinación del TTPa debe realizarse 4 horas después del inicio del tratamiento con Refludin.

- El TTPa debe controlarse al menos una vez al día. Pueden ser necesarias determinaciones más frecuentes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal o con un riesgo aumentado de hemorragia.
- Rango deseado (ventana terapéutica) del TTPa:
  - Utilizando “Actin FS” o “Neothromtin” en coagulómetros automáticos, el rango deseado del TTPa es la prolongación 1,5 a 3 veces mayor del valor normal de control.
  - Con otros reactivos, el límite superior de la ventana terapéutica del TTPa debe reducirse a la prolongación 2,5 veces mayor del valor normal de control.
  - Para obtener límites específicos y exactos del TTPa, podría calibrarse el equipo de laboratorio/reactivo del ensayo añadiendo al plasma humano normalizado 0,15 µg/ml de lepirudina (límite superior).

#### *Modificaciones de la dosis:*

- Todo valor del TTPa que se encuentra fuera del rango deseado deberá confirmarse inmediatamente antes de extraer conclusiones con respecto a modificaciones de la dosis, a menos que exista la necesidad clínica de reaccionar inmediatamente.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por encima del rango deseado, deberá interrumpirse la perfusión durante dos horas. Al reiniciarla, la velocidad de perfusión deberá reducirse en un 50% (no deberán administrarse bolos i.v. adicionales). Deberá determinarse de nuevo el TTPa 4 horas después.
- Si el valor del TTPa confirmado se encuentra por debajo del rango deseado, deberá aumentarse la velocidad de perfusión en un 20%. Se determinará de nuevo el TTPa 4 horas después.
- En general, no debe superarse una velocidad de perfusión de 0,21 mg/kg/hora sin comprobar alteraciones de la coagulación que podrían ser evitadas con una respuesta apropiada de TTPa.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes programados para un cambio a anticoagulación oral.

Si un paciente está programado para recibir derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) como anticoagulación oral después del tratamiento con Refludin, deberá reducirse previamente, de forma progresiva, la dosis de Refludin con el fin de alcanzar una relación de TTPa justo por encima de 1,5 antes de iniciar la anticoagulación oral. Una vez alcanzado un valor INR de 2,0 deberá suspenderse el tratamiento con Refludin.

#### Recomendaciones para el uso en pacientes con insuficiencia renal

Dado que la excreción y el metabolismo de la lepirudina son casi exclusivamente renales (véase también 5.2), deberá considerarse la función renal del paciente antes de la administración. En caso de insuficiencia renal, podría producirse una sobredosis relativa incluso con la posología estándar. Por consiguiente, en caso de insuficiencia renal sospechada o demostrada (aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min o valor de creatinina por encima de 15 mg/l [133 µmol/l]) deberá reducirse la dosis en bolo y la velocidad de perfusión.

En estudios clínicos, Refludin no se administró de forma terapéutica a pacientes con TAH de tipo II con insuficiencia renal significativa. Las siguientes recomendaciones de posología se basan en estudios de dosis única en un pequeño número de pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, estas recomendaciones sólo son orientativas.

Siempre que sea posible, los ajustes de la dosis se basarán en los valores del aclaramiento de creatinina obtenidos por un método fiable (orina de 24 horas). En los demás casos, el ajuste de la dosis se basará en el valor de la creatinina.

En cualquier caso, la dosis en bolo deberá reducirse a 0,2 mg/kg de peso corporal.

La velocidad de perfusión deberá reducirse de acuerdo con la Tabla 1. Es necesario el control adicional del TTPa.

**Tabla 1:** Reducción de la velocidad de perfusión en pacientes con insuficiencia renal

<b>Aclaramiento de creatinina</b> [ml/min.]	<b>Valor de creatinina</b> [mg/l ( $\mu$ mol/l)]	<b>Velocidad de perfusión ajustada</b> [% de la dosis original]
45-60	16 – 20 (141 – 177)	50%
30-44	21 – 30 (178 – 265)	30%
15-29	31 – 60 (266 – 530)	15%
Por debajo del 15*	Por encima de 60 (530)*	¡ evitar o SUSPENDER la perfusión!*

\* En pacientes en hemodiálisis o en caso de insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina por debajo de 15 ml/min o valor de creatinina por encima de 60 mg/l [530  $\mu$ mol/l]), debe evitarse o suspenderse la perfusión de Refluidin.  
Sólo si los valores del TTPa han descendido por debajo del límite terapéutico inferior (véase 4.2.2 Control: rango deseado), podrá considerarse la administración de dosis en bolo i.v. de 0,1 mg/kg de peso corporal en días alternos.

### **Método de administración**

Reconstituir el liofilizado como se describe en la sección 6.6.

Bolo intravenoso inicial:

Para la inyección intravenosa en bolo se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml. La inyección intravenosa debe realizarse lentamente.

**Tabla 2.** Ejemplos del volumen de inyección estándar en función del peso corporal

<b>Peso corporal</b> [kg]	<b>Volumen de inyección [ml]</b>	
	<b>Dosis 0,4 mg / kg peso corporal</b>	<b>Dosis 0,2 mg / kg peso corporal</b>
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
$\geq 110$	8,8	4,4

### **Perfusión intravenosa:**

Para la perfusión intravenosa continua se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml. La velocidad del perfusor automático [ml por hora] debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal.

**Tabla 3:** Ejemplos de la velocidad de perfusión estándar en función del peso corporal

<b>Peso corporal</b> [kg]	<b>Velocidad de inyección [ml/h]</b>	
	<b>Dosis 0,15 mg / kg peso corporal/h</b>	<b>Dosis 0,1 mg / kg peso corporal/h</b>
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
$\geq 110$	8,3	5,5

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a lepirudina , a hirudinas o a otros componentes de Refludin
- Embarazo y lactancia.

Cuando hay hemorragia activa o de existir tendencia a la hemorragia, generalmente no es recomendable administrar Refludin. El médico deberá valorar cuidadosamente el riesgo de la administración de Refludin frente a su efecto beneficioso previsto, teniendo en cuenta las posibles medidas para controlar la hemorragia.

Se incluyen aquí particularmente los casos siguientes con un aumento en el riesgo de hemorragia:

- Punción reciente de grandes vasos o biopsia de órganos
- Anomalía de vasos u órganos
- Accidente cerebrovascular, ictus o cirugía intracerebral recientes
- Hipertensión grave no controlada
- Endocarditis bacteriana
- Insuficiencia renal avanzada
- Diátesis hemorrágica
- Cirugía mayor reciente
- Hemorragia reciente (p.e. intracraneal, gastrointestinal, intraocular, pulmonar)
- Signos manifiestos de hemorragias.
- Úlcera péptica activa reciente
- Edad > 65 años.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Anafilaxia: Refludin puede causar reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia y shock (ver 4.8 Reacciones Adversas). Se han notificado reacciones anafilácticas con resultado de muerte en pacientes reexpuestos a Refludin en un segundo ciclo de tratamiento o en tratamientos subsiguientes. Por lo tanto, se deben considerar opciones alternativas de tratamiento antes de tomar la decisión de reexponer a un paciente a Refludin. Como estas reacciones están mediadas inmunológicamente, los pacientes con exposición reciente a hirudina o a análogos de hirudina, puede tener un riesgo aumentado. El tratamiento con Refludin se debe realizar solamente en un medio donde se disponga de atención médica inmediata y se puedan tratar las reacciones anafilácticas.
- Los pacientes deben ser informados de que han recibido Refludin.
- En caso de insuficiencia renal, puede producirse una sobredosis relativa incluso con una posología estándar. Por tanto el médico a cargo deberá sopesar el riesgo de la administración frente a los beneficios esperados. Puede ser necesario excluir pacientes con insuficiencia renal del tratamiento con lepirudina. Deberá reducirse la velocidad de perfusión en caso de insuficiencia renal sospechada o conocida (véase 4.2. y 5.2).
- No hay experiencia con lepirudina en pacientes con insuficiencia hepática significativa. La cirrosis hepática puede también afectar a la excreción renal de lepirudina.  
Lesiones hepáticas graves (e.j.: cirrosis hepática) pueden potenciar el efecto anticoagulante de lepirudina debido a los defectos de coagulación secundarios a una generación reducida de factores de coagulación vitamina K –dependientes.
- Se ha observado la formación de anticuerpos anti-hirudina en aproximadamente el 40% de los pacientes con TAH de tipo II y se han notificado especialmente, con períodos de tratamiento superiores a cinco días. Esto podría causar un efecto anticoagulante potenciado de la lepirudina, debido a una eliminación renal retardada del complejo activo lepirudina-antihirudina. Por consiguiente, también es necesario un control estricto del TTPa durante el tratamiento prolongado. No se han encontrado signos de una neutralización de la lepirudina ni de una reacción alérgica asociada a resultados positivos de la prueba de anticuerpos.
- La experiencia de tratamiento combinado con agentes trombolíticos en pacientes con TAH tipo II es muy limitada. Dado que el riesgo de hemorragia grave es considerable, en esta situación, la posología de Refludin debe ser reducida substancialmente. El régimen posológico óptimo de Refludin en estas circunstancias no se conoce.

- Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.
- Ancianos: los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de complicaciones de hemorragia con anticoagulación. Con respecto a la dosis de lepirudina debe tenerse en cuenta el potencial de insuficiencia renal en ancianos. No se ha hecho un ajuste específico de la dosis en pacientes ancianos. El ajuste de la dosis se basan en la función renal, el peso y el TTPa (véase 4.2)

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción formales.

El tratamiento concomitante con agentes trombolíticos (p.e. rt-PA o estreptoquinasa) podría:

- aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas,
- potenciar considerablemente el efecto de Refludin sobre la prolongación del TTPa.

El tratamiento concomitante con derivados cumarínicos (antagonistas de la vitamina K) y fármacos que afecten a la función plaquetaria también podría aumentar el riesgo de hemorragia.

No se han demostrado el uso concomitante con:

- agentes antiplaquetarios distintos del ácido acetil salicílico, tales como ticlopidina o clopidogrel
- antagonistas de los receptores GpIIb/IIIa tales como eptifibatide, tirofiban o abciximab,
- otros inhibidores de trombina tales como heparinas de bajo peso molecular

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad del uso de Refludin en el embarazo o la lactancia en seres humanos. En un estudio de toxicidad embrio-fetal se observó una reducción de la supervivencia materna y de las crías.

Actualmente no se dispone de información sobre el uso de Refludin durante la lactancia.

Por consiguiente, Refludin no debe administrarse a mujeres embarazadas ni madres en período de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquina.**

No aplicable.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La siguiente información se basa en los estudios clínicos realizados en pacientes con TAH Tipo II, en pacientes con síndrome coronario agudo, y en experiencia postcomercialización.

Muy Frecuentes (> 1/10)

-Hemorragia

Escasos (>1/10.000, <1/1000)

- Reacciones cutáneas alérgicas (incluyendo rash), prurito, sofoco, fiebre, escalofríos.
- Reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo urticaria, broncospasmo, tos, estridor, disnea, angio-edema (incluyendo edema facial, edema de lengua y edema de laringe) y shock, incluyendo shock con resultado de muerte.
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor.

Los casos de hemorragia notificados incluyen:

Anemia o disminución en los valores de hemoglobina sin una causa clara de hemorragia, hematoma, hemorragia en el punto de inyección, epistaxis, hematuria, hemorragia gastrointestinal, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hemorragia pulmonar, hemotórax postoperatorio, y hemopericárdico, hemorragia intracraneal.

En pacientes con síndrome coronario agudo, incluidos en los estudios clínicos, se notificaron nada frecuentemente  $>1/1.000, <1/100$  ) acontecimientos hemorrágicos con peligro de la vida (incluyendo hemorragias intracraneales)

Experiencia post-comercialización

En un estudio de Farmacovigilancia post-comercialización en TAH tipo II se notificó hemorragia fatal en un 1 % y hemorragia intracraneal en un 0,2 % de los pacientes.

#### **4.9 Sobredosificación**

En caso de sobredosis, puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Actualmente no se dispone de ningún antídoto específico frente a la lepirudina. Si se produce una hemorragia de riesgo vital y se sospechan unos niveles plasmáticos de lepirudina demasiado altos, deberán seguirse las siguientes recomendaciones:

- SUSPENDER inmediatamente la administración de Recludin
- Determinar el TTPa y otros parámetros de la coagulación según corresponda
- Determinar la hemoglobina y preparar la transfusión de sangre.
- Seguir las recomendaciones actuales para el tratamiento del shock.

Además, informes de casos individuales y datos in vitro, sugieren que puede ser útil en esta situación, la hemofiltración o hemodiálisis (con membranas de diálisis de alto flujo con un punto límite de 50.000 Dalton). Los resultados de estudios en cerdos mostraron que la aplicación del factor von Willebrand (vWF, 66 UI/kg de peso corporal) redujo significativamente el tiempo de sangrado.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico

Antitrombóticos (código ATC:BO1 AX [otros anticoagulantes]).

La lepirudina ([Leu1, Thr2]-63-desulfohirudina) es una hirudina recombinante derivada de células de levadura. Este polipéptido compuesto por 65 aminoácidos posee un peso molecular de 6979,5 Dalton. La hirudina natural es producida en cantidades insignificantes como una familia de isopolipéptidos altamente homólogos por la sanguijuela *Hirudo medicinalis*.

La lepirudina es un inhibidor directo altamente específico de la trombina. Su actividad se determina mediante análisis cromogénico. Una unidad antitrombina (UAT) es la cantidad de hirudina que neutraliza una unidad de preparación 89/588 de la OMS de trombina. La actividad específica de la lepirudina es de aproximadamente 16.000 UAT/mg.

Su mecanismo de acción es independiente de la antitrombina III. El factor plaquetario 4 no inhibe la lepirudina. Una molécula de hirudina se une a una molécula de trombina, bloqueando así la actividad trombogénica de la trombina.

Como resultado, se afectan todos los análisis de la coagulación dependientes de la trombina, p. ej., los valores del TTPa aumentan de forma proporcional a la dosis.

La información clínica sobre la TAH de tipo II en este RCP se basa en los datos de dos ensayos clínicos que incluyen un total de 198 pacientes con TAH de tipo II tratados con Recludin. En la indicación TAH de tipo II con enfermedad tromboembólica (125 pacientes) la mortalidad global durante el período del estudio fue aproximadamente del 9% mientras amputaciones y nuevas contraindicaciones tromboembólicas en un 6% y 10% de los casos respectivamente.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de la lepirudina tras su administración intravenosa se describen bien por un modelo bicompartimental. La distribución se limita básicamente a los líquidos extracelulares y se caracteriza por una semivida inicial de aproximadamente 10 minutos. La eliminación sigue un proceso de primer orden y se caracteriza por una semivida terminal de unas 1,3 horas en voluntarios jóvenes sanos.

Tanto la excreción como el metabolismo tienen lugar en el riñón, y cerca del 45% de la dosis administrada es detectable en la orina. Aproximadamente 35% de la dosis se excreta como compuesto no metabolizado.

El aclaramiento sistémico de la lepirudina disminuye en proporción a la tasa de filtración glomerular. En las mujeres, el aclaramiento sistémico es aproximadamente un 25% más bajo que en los hombres.

En pacientes ancianos, el aclaramiento sistémico de la lepirudina es aproximadamente un 20% más bajo que en pacientes jóvenes, la edad por sí sola causó una reducción del 7% en el aclaramiento en edades de 30 a 70 años. La mayor parte de la diferencia de aclaramiento entre pacientes jóvenes y ancianos es debido a las diferencias de la función renal. En los pacientes con insuficiencia renal terminal se han observado semivida de eliminación prolongadas de unos 2 días.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad general

Los estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas realizados en ratones, ratas y monos evidenciaron las reacciones adversas que son de esperar de un impacto farmacodinámico exagerado de lepirudina. Se observaron hemorragias retinianas en monos. Además se observó en ratas histiocitosis sinusoidal ligera o moderada de los nódulos linfáticos regionales. Los anticuerpos antihirudina que se observaron en algunos de los monos tratados, dieron como resultado una prolongación de la vida media terminal y un aumento de la exposición sistémica a lepirudina.

### Mutagenicidad

La lepirudina no evidenció potencial mutágeno ni clastogénico en los ensayos estándar de determinación de tales efectos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

- Manitol
- Hidróxido sódico para el ajuste a pH 7

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en 6.6

### **6.3 Período de validez**

- 2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.  
Conservar en el embalaje exterior.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### *Vial de inyección:*

Vial de vidrio incoloro (vidrio de tipo I) sellado con un tapón para perfusión de goma bromobutílica, una cápsula desgarrable de plástico y una cápsula de aluminio.

### *Presentaciones:*

- Envase con 1 vial
- Envase con 10 viales

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

## 6.6 Instrucciones de uso y manipulación

### Recomendaciones generales

- La reconstitución y posterior dilución deben realizarse en condiciones estériles.
- Para la reconstitución debe utilizarse agua para inyección o solución salina isotónica.
- Para la posterior dilución, puede utilizarse soluciones de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o glucosa al 5%.
- Para una reconstitución rápida y completa, inyecte 1 ml del disolvente en el vial al vacío y agítelo suavemente. Tras la reconstitución se obtiene una solución transparente incolora en menos de 3 minutos.
- No utilice soluciones turbias o que contengan partículas.
- La solución reconstituída debe utilizarse inmediatamente.
- La preparación debe calentarse a temperatura ambiente antes de su administración.
- Cualquier porción de solución no utilizada deberá desecharse de forma apropiada.
- Sólo puede usarse jeringas de polipropileno para inyección.

### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 5 mg/ml

Para inyección intravenosa en bolo, se necesita una solución con una concentración de 5 mg/ml:

- Reconstituya un vial (50 mg de lepirudina) con 1 ml de agua para inyección o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %)
- La concentración final de 5 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de la solución a una jeringa estéril desechable de polipropileno (de al menos 10 ml de capacidad) y su posterior dilución hasta un volumen total de 10 ml utilizando solución de cloruro sódico de 9 mg/ml o glucosa al 5%.
- La solución final debe aplicarse de forma proporcional al peso corporal (véase la sección 4.2)

### Preparación de una solución de Refludin con una concentración de 2 mg/ml

Para una perfusión intravenosa continua, se necesita una solución con una concentración de 2 mg/ml:

- Reconstituya dos viales (cada uno de ellos de 50 mg de lepirudina) con 1 ml cada uno de agua para inyección o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
- La concentración final de 2 mg/ml se obtiene mediante la transferencia de ambas soluciones a una jeringa perfusora estéril desechable de polipropileno (de 50 ml de capacidad) y la posterior dilución hasta un volumen total de 50 ml utilizando solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) o glucosa al 5%.
- La velocidad de perfusión del perfusor automático debe ajustarse de forma proporcional al peso corporal (véase la sección 4.2).
- La jeringa perfusora debe cambiarse cada 12 horas después del inicio de la perfusión como muy tarde.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Schering AG D-13342 Berlín, Alemania

**8 NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/97/035/001 REFLUDIN – 50 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 1 vial  
EU/1/97/035/002 REFLUDIN – 50 mg –Polvo para solución para inyección o perfusión – 10 viales

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

13 - 03 - 1997

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**