

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEPROTIN 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Proteină C din plasmă umană purificată prin anticorpi monoclonali de șoarece. CEPROTIN 500 UI* este preparat sub formă de pulbere conținând nominal proteină C umană 500 UI pe flacon. Produsul reconstituit cu 5 ml apă pentru preparate injectabile conține proteină C umană aproximativ 100 UI/ml.

Potența (UI) este determinată prin cromatografie, comparativ cu standardul internațional al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

*O unitate internațională (UI) de proteină C corespunde activității determinate amidolitic a proteinei C în 1 ml de plasmă normală.

Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu 22,5 mg pe flacon.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Proteină C umană, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

CEPROTIN se găsește sub formă de pulbere liofilizată de culoare albă sau crem sau solid friabil. După reconstituire soluția are un pH între 6,7 și 7,3 și o osmolaritate de cel puțin 240 mosmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CEPROTIN este indicat pentru profilaxia și tratamentul purperei fulminante, necrozei tegumentare indusă de anticoagulantele cumarinice și a evenimentelor trombotice venoase la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu CEPROTIN trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în terapia de substituție cu inhibitori/factori de coagulare și acolo unde există posibilitatea monitorizării activității proteinei C.

Doze

Doza trebuie ajustată în funcție de valorile testelor de laborator pentru fiecare caz în parte.

Tratamentul episoadelor acute și profilaxia pe termen scurt (inclusiv proceduri invazive)

Inițial trebuie obținută o valoare a activității proteinei C de 100 % (1 UI/ml), care trebuie apoi menținută la valori peste 25% pe toată durata tratamentului.

Se recomandă o doză inițială între 60 și 80 UI/kg pentru determinarea recuperării și a timpului de înjumătățire plasmatică. Se recomandă determinarea activității proteinei C utilizând substraturi

cromogenice pentru a stabili valoarea concentrației plasmatice de proteină C înainte și în timpul tratamentului cu CEPROTIN.

Dozele trebuie stabilite pe baza determinărilor de laborator a activității proteinei C. În eventualitatea unui accident trombotic acut, acestea trebuie efectuate din 6 în 6 ore, până când pacientul este stabilizat, iar apoi de două ori pe zi și întotdeauna chiar înainte de următoarea injecție. Trebuie reținut că timpul de înjumătățire al proteinei C poate fi redus drastic în anumite situații clinice, ca, de exemplu, în tromboza acută cu purpură fulminantă și necroză tegumentară.

Dacă răspunsul la injecția cu CEPROTIN este satisfăcător (măsurat prin teste cromogene), doza poate fi redusă treptat la o administrare la 12 ore, asigurând o activitate minimă a proteinei C >25% (>0,25 UI/ml).

Este posibil ca pacienții tratați în faza acută a bolii să înregistreze creșteri mult mai mici ale activității proteinei C. Variațiile largi ale răspunsurilor individuale obligă la verificarea regulată a efectelor pe care CEPROTIN le are asupra parametrilor de coagulare.

La pacienții cărora li se administrează profilactic proteină C, trebuie urmărită obținerea unor valori țintă mai mari în cazurile cu risc crescut de tromboză (de exemplu în infecții, traumatisme sau intervenții chirurgicale).

Profilaxia pe termen lung

Pentru tratamentul profilactic pe termen lung, doza trebuie să fie de 45 până la 60 UI/kg la fiecare 12 ore. Trebuie măsurată activitatea proteinei C pentru a asigura niveluri minime de 25% sau peste. Doza sau frecvența perfuziilor trebuie ajustate corespunzător.

În cazuri rare și în mod cu totul excepțional, la pacienții fără abord venos accesibil, perfuzia subcutanată cu 250 - 350 UI/kg a reușit să genereze valori terapeutice ale concentrațiilor plasmatice de proteina C.

Tratament în asociere

În cazul în care se face trecerea la terapie profilactică permanentă cu anticoagulate orale, tratamentul cu proteină C trebuie întrerupt numai atunci când se obține o anticoagulare stabilă (vezi pct. 4.5). În plus, la inițierea terapiei anticoagulante orale, se recomandă începerea cu o doză mică care să fie apoi crescută treptat; nu este recomandată utilizarea unei doze de încărcare standard.

La începutul unui tratament în asociere cu anticoagulate (în special antagoniști ai vitaminei K) cu proteina C, trebuie menținute niveluri stabile de activitate a proteinei C peste 0,25 UI/ml (cromogen) înainte de începerea anticoagulării. Se recomandă monitorizarea atentă a raportului internațional normalizat (INR). În tratamentul cu concentrat de proteină C în asociere cu anticoagulate orale, nivelul minim al proteinei C trebuie menținut la 10% sau peste.

Populații speciale

Copii și adolescenți

Pe baza experienței clinice limitate la copii, provenind din rapoarte și studii efectuate la un total de 83 de pacienți, dozele stabilite la adulți sunt considerate valabile și pentru nou-născuți și copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Rezistența la proteina C activată (PCA)

În cazul pacienților cu deficit congenital sever de proteină C **asociat** cu rezistență la PCA, nu există date clinice suficiente pentru a susține siguranța și eficacitatea CEPROTIN.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Siguranța și eficacitatea CEPROTIN la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică nu au fost stabilite. Se recomandă monitorizarea mai strictă a pacienților cu aceste afecțiuni.

Mod de administrare

CEPROTIN se administrează intravenos după reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă cu apă pentru preparate injectabile.

CEPROTIN trebuie administrat în cantitate maximă de 2 ml *per* minut, cu excepția copiilor cu o greutate mai mică de 10 kg, caz în care cantitatea nu trebuie să depășească 0,2 ml/kg/min.

Asemănător oricărui medicament proteic administrat intravenos, există posibilitatea dezvoltării unor reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Pentru că există posibilitatea apariției unor simptome alergice, de tip imediat și care pot pune viața în pericol, administrarea trebuie efectuată având disponibile condiții de susținere a funcțiilor vitale.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la heparină sau la proteine de soarece, cu excepția cazului în care trebuie tratate complicații trombotice care pun în pericol viața.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

Deoarece nu poate fi exclus riscul unei reacții de hipersensibilitate de tip alergic, pacienții trebuie informați despre manifestările precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate care includ urticarie, urticarie generalizată, senzație de compresie toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie. În cazul apariției acestor simptome, trebuie informat medicul. Se recomandă oprirea imediată a administrării medicamentului.

În caz de șoc trebuie respectate standardele medicale curente privind terapia șocului.

Inhibitori

Dacă medicamentul este utilizat la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C, este posibil să se dezvolte anticorpi inhibitori ai proteinei C.

Agenți transmisibili

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, testarea fiecărei donări și probe de plasmă pentru a descoperi indicatori specifici de infecție și introducerea unor etape eficiente în procesul tehnologic pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente derivate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă complet posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Aceasta se aplică și în cazul virusurilor necunoscute sau noi, precum și al altor agenți patogeni.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate, cum sunt HIV, VHB și VHC și pentru virusul neîncapsulat VHA.

Măsurile adoptate pot avea o valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum este parvovirusul B19. Infecția cu parvovirusul B19 poate fi gravă la femeile gravide (infecție fetală) și la persoanele imunodeficientare sau cu eritropoieză crescută (de exemplu, în anemia hemolitică).

La persoanele aflate în tratament regulat/repetat cu proteină C derivată din plasmă umană se va avea în vedere o vaccinare corespunzătoare (pentru hepatita A și B).

Trombocitopenie indusă de heparină (TIH)

CEPROTIN poate conține cantități mici de heparină. Pot fi întâlnite reacții alergice induse de heparină, care pot fi asociate cu o scădere rapidă a numărului de trombocite (TIH). La pacienții cu TIH pot apărea simptome precum tromboză arterială și venoasă, coagulare intravasculară diseminată (CID), purpură, peteșii și hemoragie intestinală (melenă). În cazul în care este suspectată o TIH, trebuie determinat imediat numărul de trombocite și, dacă este necesar, oprirea terapiei cu CEPROTIN. Identificarea TIH este îngreunată de faptul că aceste simptome pot fi deja prezente la pacienții cu deficit congenital sever de proteină C în fază acută. Pacienții cu TIH vor trebui să evite în viitor tratamentul cu medicamente care conțin heparină.

Medicație concomitentă anticoagulantă

Pe parcursul monitorizării clinice s-au observat câteva episoade de hemoragie. Este posibil ca medicația concomitentă anticoagulantă (de exemplu heparina) să fie cauza acestor episoade de hemoragie. Totuși, nu poate fi exclusă complet posibilitatea ca administrarea de CEPROTIN să fi contribuit la apariția acestor episoade hemoragice.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 22,5 mg pe flacon, echivalent cu 1,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc în prezent interacțiuni cu alte medicamente.

Interacțiune cu antagoniști de vitamina K

La pacienții care au început un tratament cu anticoagulate orale din clasa antagoniștilor de vitamina K (de exemplu warfarina), poate apare o stare tranzitorie de hipercoagulabilitate până când efectul anticoagulant dorit să devină detectabil. Acest efect tranzitoriu poate fi explicat prin faptul că proteina C, ea însăși o proteină plasmatică dependentă de vitamina K, are un timp de înjumătățire mai scurt decât majoritatea proteinelor dependente de vitamina K (de exemplu II, IX și X). Prin urmare, în faza inițială a tratamentului, activitatea proteinei C este mai rapid suprimată decât cea a factorilor de coagulare. Din acest motiv, dacă se face trecerea la terapie cu anticoagulate orale, administrarea proteinei C trebuie continuată până când se obține o anticoagulare stabilă. Cu toate că necroza tegumentară indusă de warfarină poate apare la orice pacient în timpul inițierii terapiei anticoagulante orale, riscul cel mai mare este întâlnit mai ales la persoanele cu deficit congenital sever de proteină C. (Vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Deși CEPROTIN a fost utilizat în siguranță în tratamentul femeilor gravide cu deficit de proteină C, siguranța sa privind utilizarea în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate. În plus, nu există informații referitoare la excreția proteinei C în lapte. De aceea, administrarea CEPROTIN în

timpul sarcinii sau alăptării va avea în vedere raportul dintre beneficiul terapeutic și riscul pentru mamă și copil și trebuie utilizat numai dacă este absolut necesar.

Pentru informații despre infecția cu parvovirusul B19, vezi pct. 4.4.

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

CEPROTIN nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ca și în cazul altor medicamente administrate intravenos, pot apare reacții alergice de tip hipersensibilitate. Pacienții trebuie informați despre manifestările precoce ale acestor reacții, care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepătură la locul injectării, frisoane, hiperemie facială, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de constricție toracică furnicături, vărsături și wheezing. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apar aceste simptome (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În studiile clinice efectuate cu CEPROTIN au fost raportate în total 3 reacții adverse la medicament (RAM) considerate ca nefiind grave la 1 din cei 67 de pacienți înrolați (erupții cutanate tranzitorii și prurit (grupate în categoria hipersensibilitate) și amețeli). În total s-au efectuat 6375 de administrări de CEPROTIN.

Frecvențele au fost evaluate conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Distribuția RA asociate medicamentului este următoarea:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Termenul preferat	Categoria de frecvență per perfuzii
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Erupții cutanate tranzitorii	Rare
		Prurit	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Amețeli	Rare

Experiența de după punerea pe piață

Următoarele RA au fost raportate în experiența de după punerea pe piață, iar frecvența acestor RA este necunoscută:

Tulburări psihice: agitație

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: hiperhidroză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: reacții la nivelul locului de injectare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu CEPROTIN.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice; enzime codul ATC: B01AD12

Mecanism de acțiune

Proteina C este o glicoproteină anticoagulantă dependentă de vitamina K și este sintetizată în ficat. Este transformată de complexul trombină/trombomodulină la nivelul suprafeței endoteliale în PCA. PCA este o protează serinică cu efecte anticoagulante puternice, mai ales în prezența cofactorului său proteina S. PCA își exercită efectul prin inactivarea formelor activate ale factorilor V și VIII, ceea ce duce la o scădere a formării de trombină. S-a arătat de asemenea, că PCA are efecte profibrinolitice.

Administrarea intravenoasă de CEPROTIN realizează o creștere imediată dar temporară a valorilor concentrației plasmatice de proteină C. Tratatamentul de substituție cu proteina C la pacienții cu deficit de proteină C are rolul de a controla sau, dacă este administrată profilactic, de a preveni complicațiile trombotice la acești pacienți.

Eficacitate clinică

Pentru evaluarea eficacității și siguranței concentratului de proteină C, s-a finalizat un studiu clinic prospectiv, multicentric, deschis, nerandomizat, în 3 părți, de fază 2/3, la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C (studiu pivot 400101). În acest studiu s-au înrolat 18 pacienți cu deficit congenital de proteina C stabilit la nivel de activitate al proteinei C <20% și cu vârsta medie de 5,8 ani (interval de la 0 la 26 ani). În grupul de profilaxie pe termen lung, vârsta medie a fost de 2,8 ani (interval de la 0 la 22 de ani). La 11 dintre pacienți, un total de 24 de episoade de purpură fulminantă (PF), necroză tegumentară indusă de cumarină (CISN) și alte evenimente tromboembolice vasculare au fost tratate cu CEPROTIN. Au fost analizate șapte cicluri de profilaxie pe termen scurt înainte de intervenția chirurgicală sau inițierea terapiei anticoagulante și 8 cicluri de profilaxie pe termen lung. Rezultatele acestui studiu demonstrează că Ceprotin este eficace în tratamentul episoadelor trombotice acute și susține utilizarea CEPROTIN pentru tratamentul profilactic trombotic atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Alte informații referitoare la CEPROTIN provin din rapoarte de caz și un studiu clinic care au cuprins 69 de pacienți pediatrici cu deficit dobândit de proteina C. Studiul respectiv, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, vizează identificarea dozajului corespunzător în cazurile de deficit dobândit de proteina C datorat infecției meningococice (IMAG 112). Rezultatele obținute sugerează faptul că CEPROTIN este bine tolerat la copiii mici și la sugari.

Dozele determinate în cadrul studiilor mai-sus menționate, la 87 de pacienți, arată că ghidurile referitoare la dozaj pentru pacienții adulți sunt valabile și în cazul copiilor și adolescenților și nou-născuților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pentru datele farmacocinetice au fost evaluați 21 subiecți asimptomatici cu deficit de proteină C de tip homozigot sau dublu heterozigot. Activitatea plasmatică a proteinei C a fost determinată prin analiză

cromogenică. Timpii individuali de înjumătățire plasmatică au variat de la 4,4 la 15,8 ore utilizând un model compartimental și de la 4,9 la 14,7 utilizând un model non-compartimental. Recuperarea individuală crescută a fost cuprinsă între 0,50 și 1,76 [(UI/dL)/(UI/kg)]. Între pacienți au existat diferențe semnificative de vârstă, greutate și volum plasmatic.

La pacienți cu boală trombotică acută, atât creșterea valorilor concentrației plasmatice de proteină C cât și timpul de înjumătățire plasmatică pot fi considerabil reduce.

5.3 Date preclinice de siguranță

Proteina C conținută în CEPROTIN este o componentă normală a plasmei umane și acționează ca și proteina C endogenă. De aceea, se consideră că nu sunt necesare studii experimentale privind efectele oncogene sau mutagene, mai ales la specii heterologe.

Testarea toxicității după o singură doză a demonstrat că, nici după administrarea unor doze de câteva ori mai mari decât dozele recomandate la om per kilogram corp (de 10 ori), nu au apărut efecte toxice la rozătoare.

În urma efectuării testului Ames, s-a demonstrat că CEPROTIN nu are potențial mutagen.

Nu au fost efectuate studii privind toxicitatea după administrarea de doze repetate, deoarece experiența anterioară cu alți factori implicați în procesul de coagulare a demonstrat valoarea limitată a acestora. Diferența dintre speciile la care se face studiul și proteina C umană va determina inevitabil apariția unui răspuns imun cu formare de anticorpi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Albumină umană
Citrat trisodic dihidrat
Clorură de sodiu

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

500 UI și 1 000 UI: CEPROTIN pulbere este furnizat în flacoane din sticlă neutră de tip hidrolitic I (500 UI) sau de tip hidrolitic II (1 000 UI).

Solventul este furnizat în flacoane din sticlă neutră de tip hidrolitic I. Flacoanele cu medicament și cele cu solvent sunt închise cu dopuri din cauciuc butilic.

De asemenea, fiecare ambalaj conține:

- un ac pentru procedura de transfer
- un ac pentru filtrare

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituiți pulberea liofilizată CEPROTIN pentru soluția injectabilă cu solventul furnizat (apă pentru preparate injectabile) utilizând acul steril pentru transfer. Rotiți încet flaconul până când toată pulberea este dizolvată. După reconstituire se obține o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă și practic fără particule vizibile.

După reconstituire, soluția este încărcată cu ajutorul acului de filtrare steril într-o seringă sterilă de utilizare unică. Pentru încărcarea fiecărui flacon cu CEPROTIN reconstituit trebuie utilizat câte un ac separat de filtrare neutilizat anterior. Soluția trebuie eliminată dacă există particule vizibile.

Soluția reconstituită trebuie administrată imediat intravenos.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/190/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 iulie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEPROTIN 1 000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Proteină C din plasmă umană purificată prin anticorpi monoclonali de șoarece. CEPROTIN 1 000 UI* este preparat sub formă de pulbere conținând nominal proteină C umană 1 000 UI pe flacon. Produsul reconstituit cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile conține proteină C umană 100 UI/ml.

Potența (UI) este determinată prin cromatografie, comparativ cu standardul internațional al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

*O unitate internațională (UI) de proteină C corespunde activității determinate amidolitic a proteinei C în 1 ml de plasmă normală.

Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține de sodiu 44,9 mg pe flacon.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Proteină C umană, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

CEPROTIN se găsește sub formă de pulbere liofilizată de culoare albă sau crem sau solid friabil. După reconstituire are un pH între 6,7 și 7,3 și o osmolaritate de cel puțin 240 mosmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CEPROTIN este indicat pentru profilaxia și tratamentul purperei fulminante, necrozei tegumentare indusă de anticoagulantele cumarinice și a evenimentelor trombotice venoase la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu CEPROTIN trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în terapia de substituție cu inhibitori/factori de coagulare și acolo unde există posibilitatea monitorizării activității proteinei C.

Doze

Doza trebuie ajustată în funcție de valorile testelor de laborator pentru fiecare caz în parte.

Tratamentul episoadelor acute și profilaxia pe termen scurt (inclusiv proceduri invazive)

Inițial trebuie obținută o valoare a activității proteinei C de 100 % (1 UI/ml), care trebuie apoi menținută la valori peste 25% pe toată durata tratamentului.

Se recomandă o doză inițială între 60 și 80 UI/kg pentru determinarea recuperării și a timpului de înjumătățire plasmatică. Se recomandă determinarea activității proteinei C utilizând substraturi

cromogenice pentru a stabili valoarea concentrației plasmatice de proteină C înainte și în timpul tratamentului cu CEPROTIN.

Dozele trebuie stabilite pe baza determinărilor de laborator a activității proteinei C. În eventualitatea unui accident trombotic acut, acestea trebuie efectuate din 6 în 6 ore, până când pacientul este stabilizat, iar apoi de două ori pe zi și întotdeauna chiar înainte de următoarea injecție. Trebuie reținut că timpul de înjumătățire al proteinei C poate fi redus drastic în anumite situații clinice, ca, de exemplu, în tromboza acută cu purpură fulminantă și necroză tegumentară.

Dacă răspunsul la injecția cu CEPROTIN este satisfăcător (măsurat prin teste cromogene), doza poate fi redusă treptat la o administrare la 12 ore, asigurând o activitate minimă a proteinei C >25% (>0,25 UI/ml).

Este posibil ca pacienții tratați în faza acută a bolii să înregistreze creșteri mult mai mici ale activității proteinei C. Variațiile largi ale răspunsurilor individuale obligă la verificarea regulată a efectelor pe care CEPROTIN le are asupra parametrilor de coagulare.

La pacienții cărora li se administrează profilactic proteină C, trebuie urmărită obținerea unor valori țintă mai mari în cazurile cu risc crescut de tromboză (de exemplu în infecții, traumatisme sau intervenții chirurgicale).

Profilaxia pe termen lung

Pentru tratamentul profilactic pe termen lung, doza trebuie să fie de 45 până la 60 UI/kg la fiecare 12 ore. Trebuie măsurată activitatea proteinei C pentru a asigura niveluri minime de 25% sau peste. Doza sau frecvența perfuziilor trebuie ajustate corespunzător.

În cazuri rare și în mod cu totul excepțional, la pacienții fără abord venos accesibil, perfuzia subcutanată cu 250 - 350 UI/kg a reușit să genereze valori terapeutice ale concentrațiilor plasmatice de proteina C.

Tratamentul în asociere

În cazul în care se face trecerea la terapie profilactică permanentă cu anticoagulate orale, tratamentul cu proteină C trebuie întrerupt numai atunci când se obține o anticoagulare stabilă (vezi pct. 4.5). În plus, la inițierea terapiei anticoagulante orale, se recomandă începerea cu o doză mică care, să fie apoi crescută treptat; nu este recomandată utilizarea unei doze de încărcare standard.

La începutul unui tratament în asociere cu anticoagulate (în special antagoniști ai vitaminei K) cu proteina C, trebuie menținute niveluri stabile de activitate a proteinei C peste 0,25 UI/ml (cromogen) înainte de începerea anticoagulării. Se recomandă monitorizarea atentă a raportului internațional normalizat (INR). În tratamentul cu concentrat de proteină C în asociere cu anticoagulate orale, nivelul minim al proteinei C trebuie menținut la 10% sau peste.

Populații speciale

Copii și adolescenți

Pe baza experienței clinice limitate la copii, provenind din rapoarte și studii efectuate la un total de 83 de pacienți, dozele stabilite la adulți sunt considerate valabile și pentru nou-născuți și copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Rezistența la proteina C activată (PCA)

În cazul pacienților cu deficit congenital sever de proteină C **asociat** cu rezistență la PCA, nu există date clinice suficiente pentru a susține siguranța și eficacitatea CEPROTIN.

Insuficiență renală și/sau hepatică

Siguranța și eficacitatea CEPROTIN la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică nu au fost stabilite. Se recomandă monitorizarea mai strictă a pacienților cu aceste afecțiuni.

Mod de administrare

CEPROTIN se administrează intravenos după reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă cu apă pentru preparate injectabile.

CEPROTIN trebuie administrat în cantitate maximă de 2 ml *per* minut, cu excepția copiilor cu o greutate mai mică de 10 kg, caz în care cantitatea nu trebuie să depășească 0,2 ml/kg/min.

Asemănător oricărui medicament proteic administrat intravenos, există posibilitatea dezvoltării unor reacții de hipersensibilitate de tip alergic. Pentru că există posibilitatea apariției unor simptome alergice, de tip imediat și care pot pune viața în pericol, administrarea trebuie efectuată având disponibile condiții de susținere a funcțiilor vitale.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la heparină sau la proteina de soarece, cu excepția cazului în care trebuie tratate complicații trombotice care pun viața în pericol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

Deoarece nu poate fi exclus riscul unei reacții de hipersensibilitate de tip alergic, pacienții trebuie informați despre manifestările precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate care urticarie, urticarie generalizată, senzație de compresie toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie. În cazul apariției acestor simptome, trebuie informat medicul. Se recomandă oprirea imediată a administrării medicamentului.

În caz de șoc trebuie respectate standardele medicale curente privind terapia șocului.

Inhibitori

Dacă medicamentul este utilizat la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C, este posibil să se dezvolte anticorpi inhibitori ai proteinei C.

Agenți transmisibili

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor dobândite ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, testarea fiecărei donări și probe de plasmă pentru a descoperi indicatori specifici de infecție și introducerea unor etape eficiente în procesul tehnologic pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente derivate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă complet posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Aceasta se aplică și în cazul virusurilor necunoscute sau noi, precum și al altor agenți patogeni.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate, cum sunt HIV, VHB și VHC și pentru virusul neîncapsulat VHA.

Măsurile adoptate pot avea o valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum este parvovirusul B19. Infecția cu parvovirusul B19 poate fi gravă la femeile gravide (infecție fetală) și la persoanele imunodeficientare sau cu eritropoieză crescută (de exemplu, în anemia hemolitică).

La persoanele aflate în tratament regulat/repetat cu produși de proteină C derivată din plasmă umană se va avea în vedere o vaccinare corespunzătoare (pentru hepatita A și B).

Trombocitopenie indusă de heparină (TIH)

CEPROTIN poate conține cantități mici de heparină. Pot fi întâlnite reacții alergice induse de heparină, care pot fi asociate cu o scădere rapidă a numărului de trombocite (TIH). La pacienții cu TIH pot apărea simptome precum tromboză arterială și venoasă, coagulare intravasculară diseminată (CID), purpură, peteșii și hemoragie intestinală (melenă). În cazul în care este suspectată o TIH, trebuie determinat imediat numărul de trombocite și, dacă este necesar, oprirea terapiei cu CEPROTIN. Identificarea TIH este îngreunată de faptul că aceste simptome pot fi deja prezente la pacienții cu deficit congenital sever de proteină C în fază acută. Pacienții cu TIH vor trebui să evite în viitor tratamentul cu medicamente care conțin heparină.

Medicație concomitentă anticoagulantă

Pe parcursul monitorizării clinice s-au observat câteva episoade de hemoragie. Este posibil ca medicația concomitentă anticoagulantă (de exemplu heparina) să fie cauza acestor episoade de hemoragie. Totuși, nu poate fi exclusă complet posibilitatea ca administrarea de CEPROTIN să fi contribuit la apariția acestor episoade hemoragice.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 44,9 mg pe flacon, echivalent cu 2,2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc în prezent interacțiuni cu alte medicamente.

Interacțiune cu antagoniști de vitamina K

La pacienții care au început un tratament cu anticoagulante orale din clasa antagoniștilor de vitamina K (de exemplu warfarina), poate apare o stare tranzitorie de hipercoagulabilitate până când efectul anticoagulant dorit să devină detectabil. Acest efect tranzitoriu poate fi explicat prin faptul că proteina C, ea însăși o proteină plasmatică dependentă de vitamina K, are un timp de înjumătățire mai scurt decât majoritatea proteinelor dependente de vitamina K (de exemplu II, IX și X). Prin urmare, în faza inițială a tratamentului, activitatea proteinei C este mai rapid suprimată decât cea a factorilor de coagulare. Din acest motiv, dacă se face trecerea la terapie cu anticoagulante orale, administrarea proteinei C trebuie continuată până când se obține o anticoagulare stabilă. Cu toate că necroza tegumentară indusă de warfarină poate apare la orice pacient în timpul inițierii terapiei anticoagulante orale, riscul cel mai mare este întâlnit mai ales la persoanele cu deficit congenital sever de proteină C. (Vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Deși CEPROTIN a fost utilizat în siguranță în tratamentul femeilor gravide cu deficit de proteină C, siguranța sa privind utilizarea în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate. În plus, nu există informații referitoare la excreția proteinei C în lapte. De aceea, administrarea CEPROTIN în

timpul sarcinii sau alăptării va avea în vedere raportul dintre beneficiul terapeutic și riscul pentru mamă și copil și trebuie utilizat numai dacă este absolut necesar.

Pentru informații despre infecția cu parvovirusul B19, vezi pct. 4.4.

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

CEPROTIN nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ca și în cazul altor medicamente administrate intravenos, pot apare reacții alergice de tip hipersensibilitate. Pacienții trebuie informați despre manifestările precoce ale acestor reacții, care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepătură la locul injectării, hiperemie facială, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături și wheezing. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apar aceste simptome (vezi cap. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În studiile clinice efectuate cu CEPROTIN au fost raportate în total 3 reacții adverse la medicament (RAM) considerate ca nefiind grave la 1 din cei 67 de pacienți înrolați (erupții cutanate tranzitorii și prurit (grupate în categoria hipersensibilitate) și amețeli). În total s-au efectuat 6375 de administrări de CEPROTIN.

Frecvențele au fost evaluate conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Distribuția RA asociate medicamentului este următoarea:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Termenul preferat	Categoria de frecvență per perfuzii
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Erupții cutanate tranzitorii	Rare
		Prurit	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Amețeli	Rare

Experiența de după punerea pe piață

Următoarele RA au fost raportate în experiența de după punerea pe piață, iar frecvența acestor RA este necunoscută:

Tulburări psihice: agitație

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: hiperhidroză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: reacții la nivelul locului de injectare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu CEPROTIN.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice; enzime codul ATC: B01AD12

Mecanism de acțiune

Proteina C este o glicoproteină anticoagulantă dependentă de vitamina K și este sintetizată în ficat. Este transformată de complexul trombină/trombomodulină la nivelul suprafeței endoteliale în PCA. PCA este o protează serinică cu efecte anticoagulante puternice, mai ales în prezența cofactorului său proteina S. PCA își exercită efectul prin inactivarea formelor activate ale factorilor V și VIII, ceea ce duce la o scădere a formării de trombină. S-a arătat, de asemenea, că PCA are efecte profibrinolitice.

Administrarea intravenoasă de CEPROTIN realizează o creștere imediată dar temporară a valorilor concentrației plasmatice de proteină C. Tratatamentul de substituție cu proteina C la pacienții cu deficit de proteină C are rolul de a controla sau, dacă este administrată profilactic, de a preveni complicațiile trombotice la acești pacienți.

Eficacitate clinică

Pentru evaluarea eficacității și siguranței concentratului de proteină C, s-a finalizat un studiu clinic prospectiv, multicentric, deschis, nerandomizat, în 3 părți, de fază 2/3, la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C (studiu pivot 400101). În acest studiu s-au înrolat 18 pacienți cu deficit congenital de proteina C stabilit la nivel de activitate al proteinei C <20% și cu vârsta medie de 5,8 ani (interval de la 0 la 26 ani). În grupul de profilaxie pe termen lung, vârsta medie a fost de 2,8 ani (interval de la 0 la 22 de ani). La 11 dintre pacienți, un total de 24 de episoade de purpură fulminantă (PF), necroză tegumentară indusă de cumarină (CISN) și alte evenimente tromboembolice vasculare au fost tratate cu CEPROTIN. Au fost analizate șapte cicluri de profilaxie pe termen scurt înainte de intervenția chirurgicală sau inițierea terapiei anticoagulante și 8 cicluri de profilaxie pe termen lung. Rezultatele acestui studiu demonstrează că Ceprotin este eficace în tratamentul episoadelor trombotice acute și susține utilizarea CEPROTIN pentru tratamentul profilactic trombotic atât pe termen scurt, cât și pe termen lung.

Alte informații referitoare la CEPROTIN provin din rapoarte de caz și un studiu clinic care au cuprins 69 de pacienți pediatrici cu deficit dobândit de proteina C. Studiul respectiv, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, vizează identificarea dozajului corespunzător în cazurile de deficit dobândit de proteina C datorat infecției meningococice (IMAG 112). Rezultatele obținute sugerează faptul că CEPROTIN este bine tolerat la copiii mici și la sugari.

Dozele determinate în cadrul studiilor mai-sus menționate la 87 de pacienți, arată că ghidurile referitoare la dozaj pentru pacienții adulți sunt valabile și în cazul copiilor și adolescenților și nou-născuților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pentru datele farmacocinetice au fost evaluați 21 subiecți asimptomatici cu deficit de proteină C de tip homozigot sau dublu heterozigot. Activitatea plasmatică a proteinei C a fost determinată prin analiză cromogenică. Timpii individuali de înjumătățire plasmatică au variat de la 4,4 la 15,8 ore utilizând un model compartimental și de la 4,9 la 14,7 utilizând un model non-compartimental. Recuperarea individuală crescută a fost cuprinsă între 0,50 și 1,76 [(UI/dL)/(UI/kg)]. Între pacienți au existat diferențe semnificative de vârstă, greutate și volum plasmatic.

La pacienți cu boală trombotică acută, atât creșterea valorilor concentrației plasmatice de proteină C cât și timpul de înjumătățire plasmatică pot fi considerabil reduce.

5.3 Date preclinice de siguranță

Proteina C conținută în CEPROTIN este o componentă normală a plasmei umane și acționează ca și proteina C endogenă. De aceea, se consideră că nu sunt necesare studii experimentale privind efectele oncogene sau mutagene, mai ales la specii heterologe.

Testarea toxicității după o singură doză a demonstrat că, nici după administrarea unor doze de câteva ori mai mari decât dozele recomandate la om per kilogram corp (de 10 ori), nu au apărut efecte toxice la rozătoare.

În urma efectuării testului Ames, s-a demonstrat că CEPROTIN nu are potențial mutagenic.

Nu au fost efectuate studii repetate privind toxicitatea după administrarea de doze repetate, deoarece experiența anterioară cu alți factori implicați în procesul de coagulare a demonstrat valoarea limitată a acestora. Diferența dintre speciile la care se face studiul și proteina C umană va determina inevitabil apariția unui răspuns imun cu formare de anticorpi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Albumină umană
Citrăt trisodic dihidrat
Clorură de sodiu

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

500 UI și 1 000 UI: CEPROTIN pulbere este furnizat în flacoane din sticlă neutră de tip hidrolitic I (500 UI) sau de tip hidrolitic II (1 000 UI).

Solventul este furnizat în flacoane din sticlă neutră de tip hidrolitic I. Flacoanele cu medicament și cele cu solvent sunt închise cu dopuri din cauciuc butilic.

De asemenea, fiecare ambalaj conține:

- un ac pentru procedura de transfer
- un ac pentru filtrare

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituiți pulberea liofilizată CEPROTIN pentru soluția injectabilă cu solventul furnizat (apă pentru preparate injectabile) utilizând acul steril pentru transfer. Rotiți încet flaconul până când toată pulberea este dizolvată. După reconstituire se obține o soluție incoloră până la ușor gălbuie, limpede până la ușor opalescentă și practic fără particule vizibile.

După reconstituire, soluția este încărcată cu ajutorul acului de filtrare steril într-o seringă sterilă de utilizare unică. Pentru încărcarea fiecărui flacon cu CEPROTIN reconstituit trebuie utilizat câte un ac separat de filtrare neutilizat anterior. Soluția trebuie eliminată dacă există particule vizibile.

Soluția reconstituită trebuie administrată imediat intravenos.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/190/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 iulie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Viena
Austria

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) depune pentru acest medicament RPAS, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE
A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CEPROTIN 500 UI
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
proteină C umană

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Atunci când este reconstituit conform recomandărilor, un flacon conține proteină C umană 100 UI pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină umană, citrat trisodic dihidrat și clorură de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținut:
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Un ac pentru procedura de transfer și un ac pentru filtrare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/190/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ceprothin 500

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

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

CEPROTIN 500 IU
Pulbere pentru soluție injectabilă
proteină C umană
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Atunci când este reconstituit conform recomandărilor, un flacon conține proteină C umană 100 UI pe ml.

6. ALTE INFORMAȚII

APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE

Apă pentru preparate injectabile 5 ml

DATA DE EXPIRARE

EXP

SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CEPROTIN 1 000 UI
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
proteină C umană

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Atunci când este reconstituit conform recomandărilor, un flacon conține proteină C umană 100 UI pe ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Albumină umană, citrat trisodic dihidrat și clorură de sodiu

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținut:
Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Un ac pentru procedura de transfer și un ac pentru filtrare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/190/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ceprothin 1.000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

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

CEPROTIN 1 000 UI
Pulbere pentru soluție injectabilă
proteină C umană
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Atunci când este reconstituit conform recomandărilor, un flacon conține proteină C umană 100 UI pe ml.

6. ALTE INFORMAȚII

APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE

Apă pentru preparate injectabile 10 ml

DATA DE EXPIRARE

EXP

SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CEPROTIN 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă proteină C umană

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CEPROTIN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CEPROTIN
3. Cum să utilizați CEPROTIN
4. Posibile reacții adverse
5. Cum se păstrează CEPROTIN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CEPROTIN și pentru ce se utilizează

CEPROTIN aparține clasei de medicamente denumite antitrombotice. Acest medicament conține proteină C, o proteină naturală sintetizată în ficat și prezentă în mod obișnuit în sânge. Proteina C joacă un rol important în prevenirea formării în exces a cheagurilor de sânge și astfel previne și/sau tratează tromboza intravasculară.

CEPROTIN este utilizat pentru tratarea și prevenirea leziunilor trombotice și hemoragice de la nivelul pielii (numite purpură fulminantă) la pacienții cu deficit congenital sever de proteină C. CEPROTIN poate fi utilizat și în tratarea și prevenirea unei complicații rare determinate de unele medicamente utilizate pentru subțierea sângelui (medicamente cunoscute ca anticoagulante cumarinice) care poate duce la leziuni severe ale pielii (necroze).

În plus, CEPROTIN poate fi utilizat în tratarea evenimentelor cu cheaguri de sânge (tromboză venoasă).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CEPROTIN

Nu utilizați CEPROTIN

- dacă sunteți alergic la proteina C umană sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6), inclusiv la proteinele sau heparina de șoarece.

Cu toate acestea, în cazul unor complicații trombotice care pun în pericol viața, medicul ar putea hotărî continuarea tratamentului cu CEPROTIN.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați CEPROTIN, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aveți grijă deosebită când utilizați CEPROTIN dacă apar simptome de alergie. Simptomele de alergie includ erupții trecătoare pe piele, urticarie, dificultăți de respirație, tensiune arterială scăzută, senzație de presiune în piept și șoc. Dacă astfel de simptome apar în timpul administrării CEPROTIN, injectarea

trebuie întreruptă. Asemenea simptome pot reprezenta o reacție alergică la oricare dintre componente sau la proteinele sau heparina de șoarece. Ca urmare a procesului de fabricare, produsul poate conține cantități mici de heparină și/sau proteine de șoarece. În cazul apariției unor asemenea reacții, medicul va decide tratamentul adecvat.

În cazul în care medicamentul este utilizat la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C, se pot dezvolta anticorpi inhibitori de proteină C, care pot să inhibe proteina C și, astfel, poate să scadă efectul tratamentului. Totuși, acest fapt nu a fost observat în studiile clinice până în momentul actual.

Atunci când medicamentele sunt preparate din sânge sau plasmă umane, sunt adoptate anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Aceste măsuri includ selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor și testarea fiecărei donări și probe de plasmă pentru depistarea existenței virusurilor sau infecției. De asemenea, în timpul procesării sângelui și plasmei, fabricanții acestor produse includ etape care au rol de inactivare sau eliminare a virusurilor. Cu toate aceste măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Aceasta este valabilă în cazul virusurilor necunoscute sau noi apărute, precum și a altor tipuri de infecții.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitice B și C și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A. Măsurile adoptate pot avea o valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate cum este parvovirusul B19. Infecția cu parvovirusul B 19 poate fi gravă la femeile gravide (infecție fetală) și la persoane cu imunitate scăzută sau care au anumite tipuri de anemie (de exemplu siclemie sau anemie hemolitică).

Dacă urmați cu regularitate tratament cu medicamente care conțin proteina C derivată din plasmă umană, medicul vă poate recomanda vaccinarea împotriva hepatitei A și B.

CEPROTIN împreună cu alte medicamente

Nu se cunosc în prezent interacțiuni cu alte medicamente.

Cu toate acestea, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În cazul în care treceți la un tratament cu anticoagulate orale, tratamentul cu CEPROTIN trebuie continuat până când efectul anticoagulantelor orale este adecvat și stabil.

CEPROTIN împreună cu alimente și băuturi

Nu este cazul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va decide dacă CEPROTIN poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CEPROTIN nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CEPROTIN conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 22,5 mg (componenta principală din sarea de bucătărie/de masă) în fiecare flacon. Acesta este echivalent cu 1,1% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați CEPROTIN

CEPROTIN este destinat administrării intravenoase (injectare într-o venă). Este administrată sub supravegherea unui medic cu experiență în terapia de substituție cu inhibitori ai coagulării sau factori de coagulare, și în locuri în care este posibilă monitorizarea activității proteinei C. Dozele vor varia în funcție de starea dumneavoastră și de greutate.

Doze

Dozele, frecvența administrării și durata tratamentului depind de severitatea deficitului de proteină C, precum și de starea dumneavoastră clinică și de concentrația plasmatică de proteină C. Acestea trebuie ajustate pe baza eficacității clinice și a evaluărilor de laborator.

Tratamentul episoadelor acute și profilaxia pe termen scurt

Inițial trebuie obținută o valoare a activității proteinei C de 100 % (1 UI/ml), iar ulterior, pe toată durata tratamentului, trebuie menținută la valori peste 25 %.

Trebuie administrată o doză inițială între 60 și 80 UI/kg. Medicul va recolta de câteva ori sânge de la dumneavoastră pentru a determina cât timp rămâne în organism proteina C.

Se recomandă determinarea activității proteinei C utilizând o metodă denumită cromatografie pentru a stabili concentrația plasmatică de proteină C înainte și în timpul tratamentului cu CEPROTIN.

Dozele trebuie stabilite pe baza determinărilor de laborator ale activității proteinei C. În eventualitatea unui accident trombotic acut (formarea de cheaguri de sânge într-un vas), acestea trebuie efectuate din 6 în 6 ore până când starea dumneavoastră se stabilizează și apoi de două ori pe zi și întotdeauna chiar înainte de următoarea injecție. Trebuie reținut că timpul de înjumătățire al proteinei C (durata cât proteina C se menține în sânge) poate fi redus drastic în anumite situații clinice, ca de exemplu în tromboza acută cu purpură fulminantă și necroză tegumentară.

Dacă răspunsul la injecția cu CEPROTIN este satisfăcător, doza poate fi redusă treptat la o administrare odată la 12 ore, asigurând o activitate minimă a proteinei C >25%.

Dacă urmați un tratament preventiv cu proteină C, în anumite situații în care riscul de tromboză este crescut (de exemplu în infecții, traumatisme sau intervenții chirurgicale) pot fi necesare doze mai mari.

Profilaxia pe termen lung

Pentru tratamentul profilactic pe termen lung, doza trebuie să fie de 45 până la 60 UI/kg la fiecare 12 ore. Trebuie măsurată activitatea proteinei C pentru a asigura niveluri minime de 25% sau peste.

În cazuri rare, la pacienții fără abord venos accesibil, perfuzia subcutanată cu 250 - 350 UI/kg a generat valori terapeutice ale concentrațiilor plasmatice de proteina C.

Dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ficatului informați medicul dumneavoastră, deoarece acesta ar putea fi nevoit să ajusteze tratamentul în consecință.

Tratament în asociere

Dacă se face trecerea la un tratament preventiv permanent cu anticoagulate orale, tratamentul cu proteină C trebuie întrerupt numai atunci când se obține o anticoagulare stabilă (vezi „Informații importante privind unele componente ale CEPROTIN”).

La începutul unui tratament de anticoagulate (în special antagoniști ai vitaminei K) în asociere cu proteina C, trebuie menținute niveluri stabile de activitate a proteinei C peste 0,25 UI/ml înainte de începerea anticoagulării. Se recomandă monitorizarea atentă a raportului internațional normalizat

(INR). În tratamentul cu concentrat de proteină C în asociere cu anticoagulate orale, nivelul minim al proteinei C trebuie menținut la 10% sau peste.

Dacă aveți rezistență la PCA (proteina C activată), situație care reprezintă un factor de risc tromboembolic prezent la maximum 5 % din populația Europei, s-ar putea să fie nevoie ca medicul dumneavoastră să ajusteze tratamentul în consecință.

Administrare

CEPROTIN vi se va administra intravenos după reconstituirea pulberii în soluție injectabilă cu apă pentru preparate injectabile. Se recomandă în mod special ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de CEPROTIN să se noteze numele și numărul seriei medicamentului pentru a ține o evidență a seriilor utilizate.

Pulberea liofilizată CEPROTIN pentru soluția injectabilă se reconstituie cu solventul furnizat (apă pentru preparate injectabile) utilizând acul steril pentru transfer. Se rotește încet flaconul până când toată pulberea este dizolvată.

După reconstituire, soluția este încărcată cu ajutorul acului de filtrare steril într-o seringă sterilă pentru utilizare unică. Pentru încărcarea fiecărui flacon cu CEPROTIN reconstituit trebuie utilizat câte un ac separat de filtrare neutilizat. Soluția trebuie eliminată dacă există particule vizibile.

Soluția reconstituită trebuie administrată imediat prin injectare intravenoasă.

CEPROTIN trebuie administrat cu un debit maxim de 2 ml per minut. La copii cu o greutate mai mică de 10 kg, cantitatea de injectare nu trebuie să depășească 0,2 ml/kg și minut.

Toate soluțiile neutilizate, flacoanele goale, acele și seringile utilizate trebuie eliminate în mod corespunzător.

Frecvența și durata tratamentului depind de severitatea deficitului de proteină C de care suferiți, de rezultatele determinării valorilor concentrației de proteină C din plasmă precum și de locul și extinderea trombozei.

În cazul unei tromboze acute, CEPROTIN poate fi administrat la fiecare 6 ore. Pe măsură ce scade tendința de formare a cheagului de sânge, frecvența poate fi redusă.

Dacă utilizați mai mult CEPROTIN decât trebuie

Se recomandă să respectați doza și frecvența recomandate de medicul dumneavoastră. Dacă utilizați o cantitate mai mare de CEPROTIN decât cea recomandată, informați imediat medicul.

Dacă uitați să utilizați CEPROTIN

Nu este cazul.

Dacă încetați să utilizați CEPROTIN

Nu încetați să utilizați CEPROTIN fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

După administrarea CEPROTIN puteți observa apariția oricăreia dintre următoarele reacții adverse:

- Ca și în cazul altor medicamente administrate prin perfuzie într-o venă, sunt posibile reacții alergice, inclusiv reacții severe și care pot pune viața în pericol (anafilactice). Trebuie să fiți atent la apariția primelor manifestări ale reacțiilor alergice cum ar fi senzație de arsură și înțepătură la locul de injectare, frisoane, înroșiri bruște ale feței, erupții trecătoare pe piele, urticarie, dificultăți de respirație, greață, dureri de cap, letargie, tensiune arterială scăzută și senzație de presiune în piept.
- Următoarele reacții adverse au fost observate rar în timpul studiilor clinice (în mai puțin de 1 caz la 1000 administrări): mâncărimi (prurit), erupții trecătoare pe piele și amețeli.
- În experiența de după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate agitație, transpirație în exces, dureri și înroșire la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CEPROTIN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CEPROTIN

Pulbere:

- Substanța activă este proteina C umană
- Celelalte componente sunt albumină umană, citrat trisodic dihidrat și clorură de sodiu. Ca solvent este utilizată apa pentru preparate injectabile.

Cum arată CEPROTIN și conținutul ambalajului

CEPROTIN este prezentat sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere de culoare albă sau crem sau un solid friabil. După reconstituire, soluția este incoloră sau ușor gălbuie, limpede sau ușor opalescentă și practic fără particule vizibile.

Fiecare ambalaj conține de asemenea un ac pentru procedura de transfer și un ac pentru filtrare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Prospect: Informații pentru utilizator

CEPROTIN 1 000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă proteină C umană

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este CEPROTIN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CEPROTIN
3. Cum să utilizați CEPROTIN
4. Posibile reacții adverse
5. Cum se păstrează CEPROTIN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CEPROTIN și pentru ce se utilizează

CEPROTIN aparține clasei de medicamente denumite antitrombotice. Acest medicament conține proteină C, o proteină naturală care este sintetizată în ficat și prezentă în mod obișnuit în sânge. Proteina C joacă un rol important în prevenirea formării în exces a cheagurilor de sânge și astfel previne și/sau tratează tromboza intravasculară.

CEPROTIN este utilizat pentru tratarea și prevenirea leziunilor trombotice și hemoragice de la nivelul pielii (numite purpură fulminantă) la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C. CEPROTIN poate fi utilizat și în tratarea și prevenirea unei complicații rare determinate de unele medicamente utilizate pentru subțierea sângelui (medicamente cunoscute ca anticoagulate cumarinice) care poate duce la leziuni severe ale pielii (necroze).

În plus, CEPROTIN poate fi utilizat în tratarea evenimentelor cu cheaguri de sânge (tromboză venoasă).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați

Nu utilizați CEPROTIN

- dacă sunteți alergic la proteina C umană sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6), inclusiv la proteinele sau heparina de șoarece.

Cu toate acestea, în cazul unor complicații trombotice care pun viața în pericol, medicul ar putea hotărî continuarea tratamentului cu CEPROTIN.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați CEPROTIN, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aveți grijă deosebită când utilizați CEPROTIN dacă apar simptome de alergie. Simptomele de alergie includ prurit, erupții trecătoare pe piele, urticarie, dificultăți de respirație, tensiune arterială scăzută, senzație de presiune în piept și șoc. Dacă astfel de simptome apar în timpul administrării CEPROTIN,

injectarea trebuie întreruptă. Asemenea simptome pot reprezenta o reacție alergică la oricare dintre componente sau la proteinele sau heparina de șoarece. Ca urmare a procesului de fabricare, produsul poate conține cantități mici de heparină și/sau proteine de șoarece. În cazul apariției unor asemenea reacții, medicul va decide tratamentul adecvat.

În cazul în care medicamentul este utilizat la pacienți cu deficit congenital sever de proteină C, se pot dezvolta anticorpi inhibitori de proteină C, care pot să inhibe proteina C și, astfel, poate să scadă efectul tratamentului. Totuși, acest fapt nu a fost observat în studiile clinice până în momentul actual.

Atunci când medicamentele sunt preparate din sânge sau plasmă umane, sunt adoptate anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Aceste măsuri includ selectarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă pentru excluderea celor cu risc de transmitere a infecțiilor și testarea fiecărei donări și probe de plasmă pentru depistarea existenței virusurilor sau infecției. De asemenea, în timpul procesării sângelui și plasmei, fabricanții acestor produse includ etape care au rol de inactivare sau eliminare a virusurilor. Cu toate aceste măsuri, atunci când se administrează medicamente preparate din plasmă sau sânge uman, nu poate fi exclusă în totalitate posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși. Aceasta este valabilă și în cazul virusurilor necunoscute sau noi apărute, precum și a altor tipuri de infecții.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatice B și C și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A. Măsurile adoptate pot avea o valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate cum este parvovirusul B19. Infecția cu parvovirusul B 19 poate fi gravă la femeile gravide (infecție fetală) și la persoane cu imunitate scăzută sau care au anumite tipuri de anemie (de exemplu siclemie sau anemie hemolitică).

Dacă urmați cu regularitate tratament cu medicamente care conțin proteina C derivată din plasmă umană, medicul vă poate recomanda vaccinarea împotriva hepatitei A și B.

CEPROTIN împreună cu alte medicamente

Nu se cunosc în prezent interacțiuni cu alte medicamente.

Cu toate acestea, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

În cazul în care treceți la un tratament cu anticoagulate orale, tratamentul cu CEPROTIN trebuie continuat până când efectul anticoagulantelor orale este adecvat și stabil.

CEPROTIN împreună cu alimente și băuturi

Nu este cazul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul va decide dacă CEPROTIN poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CEPROTIN nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

CEPROTIN conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 44,9 mg (componenta principală din sare de bucătărie/ de masă) în fiecare flacon. Acesta este echivalent cu 2,2% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum să utilizați CEPROTIN

CEPROTIN este destinat administrării intravenoase (injectare într-o venă). Este administrată sub supravegherea unui medic cu experiență în terapia de substituție cu inhibitori ai coagulării sau factori de coagulare, și în locuri în care este posibilă monitorizarea activității proteinei C. Dozele vor varia în funcție de starea dumneavoastră și de greutate.

Doze

Dozele, frecvența administrării și durata tratamentului depind de severitatea deficitului de proteină C, precum și de starea dumneavoastră clinică și de concentrația plasmatică de proteină C. Acestea trebuie ajustate pe baza eficacității clinice și a evaluărilor de laborator.

Tratamentul episoadelor acute și profilaxia pe termen scurt

Inițial trebuie obținută o valoare a activității proteinei C de 100 % (1 UI/ml), iar ulterior, pe toată durata tratamentului, trebuie menținută la valori peste 25 %.

Trebuie administrată o doză inițială între 60 și 80 UI/kg. Medicul va recolta de câteva ori sânge de la dumneavoastră pentru a determina cât timp rămâne în organism proteina C.

Se recomandă determinarea activității proteinei C utilizând o metodă denumită cromatografie pentru a stabili concentrația plasmatică de proteină C înainte și în timpul tratamentului cu CEPROTIN.

Dozele trebuie stabilite pe baza determinărilor de laborator a activității proteinei C. În eventualitatea unui accident trombotic acut (formarea de cheaguri de sânge într-un vas), acestea trebuie efectuate din 6 în 6 ore până când starea dumneavoastră se stabilizează și apoi de două ori pe zi și întotdeauna chiar înainte de următoarea injecție. Trebuie reținut că timpul de înjumătățire al proteinei C (durata cât proteina C se menține în sânge) poate fi redus drastic în anumite situații clinice, ca de exemplu în tromboza acută cu purpură fulminantă și necroză tegumentară.

Dacă răspunsul la injecția cu CEPROTIN este satisfăcător, doza poate fi redusă treptat la o administrare odată la 12 ore, asigurând o activitate minimă a proteinei C >25%.

Dacă urmați un tratament preventiv cu proteină C, în anumite situații în care riscul de tromboză este crescut (de exemplu în infecții, traumatisme sau intervenții chirurgicale) pot fi necesare doze mai mari.

Profilaxia pe termen lung

Pentru tratamentul profilactic pe termen lung, doza trebuie să fie de 45 până la 60 UI/kg la fiecare 12 ore. Trebuie măsurată activitatea proteinei C pentru a asigura niveluri minime de 25% sau peste.

În cazuri rare, la pacienții fără abord venos accesibil, perfuzia subcutanată cu 250 - 350 UI/kg a generat valori terapeutice ale concentrațiilor plasmatice de proteina C.

Dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ficatului informați medicul dumneavoastră, deoarece acesta ar putea fi nevoit să ajusteze tratamentul în consecință.

Tratament în asociere

Dacă se face trecerea la un tratament preventiv permanent cu anticoagulate orale, tratamentul cu proteină C trebuie întrerupt numai atunci când se obține o anticoagulare stabilă (vezi „Informații importante privind unele componente ale CEPROTIN”).

La începutul unui tratament de anticoagulate (în special antagoniști ai vitaminei K) în asociere cu proteina C, trebuie menținute niveluri stabile de activitate a proteinei C peste 0,25 UI/ml înainte de începerea anticoagulării. Se recomandă monitorizarea atentă a raportului internațional normalizat

(INR). În tratamentul cu concentrat de proteină C în asociere cu anticoagulante orale nivelul minim al proteinei C trebuie menținut la 10% sau peste.

Dacă aveți rezistență la PCA (proteina C activată), situație care reprezintă un factor de risc tromboembolic prezent la maximum 5 % din populația Europei, s-ar putea să fie nevoie ca medicul dumneavoastră să ajusteze tratamentul în consecință.

Administrare

CEPROTIN vi se va administra intravenos după reconstituirea pulberii în soluție injectabilă cu apă pentru preparate injectabile. Se recomandă în mod special ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de CEPROTIN să se noteze numele și numărul seriei medicamentului pentru a ține o evidență a seriilor utilizate.

Pulberea liofilizată CEPROTIN pentru soluția injectabilă se reconstituie cu solventul furnizat (apă pentru preparate injectabile) utilizând acul steril pentru transfer. Se rotește încet flaconul până când toată pulberea este dizolvată.

După reconstituire, soluția este încărcată cu ajutorul acului de filtrare steril într-o seringă sterilă de utilizare unică. Pentru încărcarea fiecărui flacon cu CEPROTIN reconstituit trebuie utilizat câte un ac separat de filtrare neutilizat. Soluția trebuie eliminată dacă există particule vizibile.

Soluția reconstituită trebuie administrată imediat prin injectare intravenoasă.

CEPROTIN trebuie administrat cu un debit maxim de 2 ml per minut. La copii cu o greutate mai mică de 10 kg, cantitatea de injectare nu trebuie să depășească 0,2 ml/kg și minut.

Toate soluțiile neutilizate, flacoanele goale, acele și seringile utilizate trebuie eliminate în mod corespunzător.

Frecvența și durata tratamentului depind de severitatea deficitului de proteină C de care suferiți, de rezultatele determinării valorilor concentrației de proteină C din plasmă precum și de locul și extinderea trombozei.

În cazul unei tromboze acute, CEPROTIN poate fi administrat la fiecare 6 ore. Pe măsură ce scade tendința de formare a cheagului de sânge, frecvența poate fi redusă.

Dacă utilizați mai mult CEPROTIN decât trebuie

Se recomandă să respectați doza și frecvența recomandate de medicul dumneavoastră. Dacă utilizați o cantitate mai mare de CEPROTIN decât cea recomandată, informați imediat medicul.

Dacă uitați să utilizați CEPROTIN

Nu este cazul.

Dacă încetați să utilizați CEPROTIN

Nu încetați să utilizați CEPROTIN fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

După administrarea CEPROTIN puteți observa apariția oricărei dintre următoarele reacții adverse:

- Ca și în cazul altor medicamente administrate prin perfuzie într-o venă sunt posibile reacții alergice, inclusiv reacții severe și care pot pune viața în pericol (anafilactice). Trebuie să fiți atent la apariția primelor manifestări ale reacțiilor alergice cum ar fi senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare, frisoane, înroșiri bruște ale feței, erupții trecătoare pe piele, urticarie, dificultăți de respirație, greață, dureri de cap, letargie, tensiune arterială scăzută și senzație de presiune în piept.
- Următoarele reacții adverse au fost observate rar în timpul studiilor clinice (în mai puțin de 1 caz la 1000 administrări): mâncărimi (prurit), erupții trecătoare pe piele și amețeli.
- În experiența de după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate agitație, transpirație în exces, dureri și înroșire la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CEPROTIN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CEPROTIN

Pulbere:

- Substanța activă este proteina C umană
- Celelalte componente sunt albumină umană, citrat trisodic dihidrat și clorură de sodiu. Ca solvent este utilizată apa pentru preparate injectabile.

Cum arată CEPROTIN și conținutul ambalajului

CEPROTIN este prezentat sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere de culoare albă sau crem sau un solid friabil. După reconstituire, soluția este incoloră sau ușor gălbuie, limpede sau ușor opalescentă și practic fără particule vizibile.

Fiecare ambalaj conține de asemenea un ac pentru procedura de transfer și un ac pentru filtrare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS SA
Tel: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.