

**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CEPROTIN 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Proteinum C (humanum) z lidské plazmy purifikovaný myšími monoklonálními protilátkami. CEPROTIN 500 IU\* se vyrábí jako prášek s nominálním obsahem 500 IU lidského proteinu C v jednom balení. Přípravek rozpuštěný 5 ml sterilizované vody pro injekci obsahuje přibližně 100 IU/ml proteinum C (humanum).

Síla (IU) se určuje za použití chromogenní substrátové metody podle mezinárodního standardu Světové zdravotnické organizace (WHO).

\*Jedna mezinárodní jednotka (IU) proteinu C odpovídá amidolyticky měřené aktivitě proteinu C v 1 ml normální plazmy.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,5 mg sodíku v jedné lahvičce.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Lidský protein C, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Lyofilizovaný bílý až smetanový prášek nebo drobná tuhá hmota. Po rekonstituci je pH roztoku 6,7 až 7,3 a osmolalita je minimálně 240 mosmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

CEPROTIN je indikován k profylaxi a léčbě purpury fulminans, kumarinem indukované nekrózy kůže a žilních trombotických příhod u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu CEPROTINEM je třeba zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi se substituční léčbou koagulačními faktory/inhibitory tam kde je uskutečnitelné monitorování aktivity proteinu C.

#### Dávkování

Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit výsledkům laboratorních testů.

*Léčba akutních epizod a krátkodobá profylaxe (včetně invazivních postupů)*

Na počátku léčby je třeba dosáhnout 100 % (1 IU/ml) aktivity proteinu C a po dobu léčby udržovat aktivitu vyšší než 25 %.

Doporučuje se počáteční dávka 60 až 80 IU/kg pro stanovení recovery a biologického poločasu. Pro zjištění plazmatické hladiny proteinu C u pacienta se před zahájením léčby přípravkem CEPROTIN a během ní doporučuje provádět měření aktivity proteinu C s použitím chromogenních substrátů.

Dávkování je třeba stanovit na základě laboratorních měření aktivity proteinu C. V případě akutní trombotické události je třeba provádět měření každých 6 hodin až do doby stabilizace pacienta, poté dvakrát denně a pokaždé bezprostředně před aplikací další injekce. Je nutné si uvědomit, že biologický poločas proteinu C může být při určitých klinických stavech výrazně zkrácen: např. Při akutní trombóze s purpura fulminans a při kožní nekróze.

Pokud je odpověď na injekční podání přípravku CEPROTIN uspokojivá (měřeno chromogenními testy), může být dávkování postupně sníženo na 12hodinové dávkování, aby byla zajištěna minimální aktivita proteinu C > 25 % (> 0,25 IU/ml).

Pacienti léčení během akutní fáze choroby mohou vykazovat mnohem slabší zvýšení aktivity proteinu C. Široká variabilita individuálních reakcí vyžaduje pravidelnou kontrolu vlivu přípravku CEPROTIN na koagulační parametry.

U pacientů profylakticky léčených proteinem C lze připustit vyšší hladiny v situacích zvýšeného rizika trombózy (např. infekce, trauma nebo chirurgický výkon).

#### *Dlouhodobá profylaxe*

K dlouhodobé profylaktické léčbě má být dávka 45 až 60 IU/kg podávána každých 12 hodin. Měření aktivity proteinu C má být provedeno tak, aby byla zajištěna minimální hladina 25 % nebo více. Podle toho má být upravena dávka nebo frekvence infuzí.

Ve vzácných a výjimečných případech byla subkutánní infuze 250–350 IU/kg schopna terapeuticky účinně zvýšit plazmatické hladiny proteinu C u pacientů bez žilního přístupu.

#### *Kombinovaná léčba*

Při převádění pacienta na trvalou profylaxi perorálními antikoagulancii lze ukončit substituci proteinu C až po dosažení stabilního antikoagulačního účinku (viz bod 4.5). Kromě toho se během zahajovací léčby perorálními antikoagulancii doporučuje začít nízkou dávkou a postupně ji zvyšovat, spíše než použít standardní sytící dávku.

Při zahájení kombinované léčby antikoagulancii (zejména antagonisty vitamínu K) s proteinem C je třeba před zahájením antikoagulace udržovat stabilní hladiny aktivity proteinu C nad 0,25 IU/ml (chromogenní). Doporučuje se pečlivé sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). V kombinaci koncentráту proteinu C a antikoagulantů má být minimální hladina proteinu C udržována na 10 % nebo více.

#### Zvláštní populace

##### *Pediatrická populace*

Na základě omezených klinických zkušeností u dětí z hlášení a studií u 83 pacientů je doporučené dávkování pro dospělé subjekty považováno za platné i pro novorozence a pediatrickou populaci (viz bod 5.1).

##### *Rezistence na aktivovaný protein C (APC rezistence)*

Omezené klinické údaje o pacientech s **kombinovaným** těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C a s APC rezistencí nejsou pro potvrzení bezpečnosti a účinnosti použití přípravku CEPROTIN dostačující.

##### *Porucha funkce ledvin a/nebo jater*

Bezpečnost a účinnost přípravku CEPROTIN u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nebyly stanoveny. Pacienti s některým z těchto onemocnění mají být pečlivě sledováni.

## Způsob podání

CEPROTIN se podává intravenózní injekcí po rekonstituci prášku pro injekční roztok ve sterilizované vodě pro injekci.

CEPROTIN má být podáván maximální rychlostí 2 ml za minutu, s výjimkou dětí s tělesnou hmotností <10 kg: u těchto dětí by neměla rychlost injekčního podání překročit 0,2 ml/kg/min.

Stejně jako u všech intravenózně podávaných bílkovinných produktů nelze vyloučit výskyt hypersenzitivních reakcí alergického typu. Vzhledem k možnosti výskytu alergických příznaků akutního až život ohrožujícího charakteru je třeba přípravek podávat v místech s dostupným zázemím pro podporu základních životních funkcí.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší bílkovinu nebo heparin, s výjimkou léčby život ohrožujících trombotických komplikací.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Hypersenzitivita

Protože nelze vyloučit riziko výskytu hypersenzitivní reakce alergického typu, je třeba pacienta poučit o časných známkách hypersenzitivní reakce, jako jsou vyrážka, generalizovaná kopřivka, svírání na hrudníku, sípání, hypotenze a anafylaxe. Při výskytu těchto příznaků musí pacienti uvědomit lékaře. Doporučuje se okamžité přerušování podávání přípravku.

V případě šoku se postupuje v souladu s pravidly moderní protišokové terapie.

#### Inhibiční protilátky

Pokud je přípravek používán u pacientů se závažným vrozeným deficitem proteinu C, mohou se vyvinout protilátky inhibující protein C.

#### Přenos infekce

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako jsou HIV, HBV a HCV, a u neobaleného viru HAV.

Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může mít vážné následky pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro pacienty s imunodeficitem nebo zvýšenou produkcí erytrocytů (např. hemolytická anémie).

Při pravidelném/opakovaném podávání přípravků Proteinu C vyráběných z lidské plazmy je třeba u pacientů zvážit vhodnou vakcinaci (proti hepatitidě A a B).

#### Trombocytopenie indukovaná heparinem (HIT)

CEPROTIN může obsahovat stopové množství heparinu. Mohou být pozorovány heparinem navozené alergické reakce, které mohou být spojené s rychlým poklesem počtu trombocytů (HIT). U pacientů s HIT se mohou objevit takové příznaky, jako je arteriální a venózní trombóza, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), purpura, petechie a gastrointestinální krvácení (melena). Při podezření na HIT je třeba ihned stanovit počet trombocytů a v případě potřeby léčbu přípravkem CEPROTIN ukončit. Identifikace HIT je komplikována skutečností, že tyto příznaky se mohou projevit již v akutní fázi u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C. Pacienti s HIT by se měli v budoucnu vyhnout užívání léků obsahujících heparin.

#### Souběžná léčba antikoagulancii

Během dosavadních klinických zkušeností bylo pozorováno několik krvácivých epizod. Tyto krvácivé epizody mohly být způsobeny souběžnou léčbou antikoagulancii (např. heparinem). Nelze však zcela vyloučit, že se na vzniku těchto krvácivých stavů podílelo také podávání přípravku CEPROTIN.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,5 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V současné době nejsou známy žádné interakce s jinými léčivými přípravky.

#### Interakce s antagonisty vitamínu K

U pacientů, v úvodní fázi léčby perorálními antikoagulancii ze skupiny antagonistů vitamínu K (např. warfarin) může vzniknout přechodný hyperkoagulační stav dříve, než se objeví požadovaný antikoagulační účinek. Tento přechodný jev lze vysvětlit tím, že protein C, který je sám bílkovinou závislou na vitamínu K, má kratší biologický poločas než většina bílkovin závislých na vitamínu K (např. II, IX a X). Aktivita proteinu C je následně potlačena v iniciální fázi léčby rychleji než aktivita prokoagulačních faktorů. Z tohoto důvodu je třeba v případě přechodu pacienta na léčbu perorálními antikoagulancii pokračovat v substituci proteinu C až do dosažení stabilního antikoagulačního účinku. Přestože se warfarinem indukovaná nekróza kůže může během zahájení léčby perorálními antikoagulancii vyskytnout u kteréhokoli pacienta, pacienti s vrozeným nedostatkem proteinu C představují zvláště rizikovou skupinu (viz bod 4.2).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Přestože byl přípravek CEPROTIN bezpečně používán při léčbě těhotných žen s nedostatkem proteinu C, bezpečnost jeho podání během těhotenství u člověka nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích. Kromě toho nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování proteinu C do mateřského mléka. Proto je třeba přínos používání přípravku CEPROTIN v období těhotenství nebo kojení zvážit vzhledem k riziku pro matku a dítě; přípravek má být použit, pouze pokud je jednoznačně indikován.

Informace o infekci parvovirem B19 viz bod 4.4.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

CEPROTIN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Stejně jako u jiných intravenózních přípravků jsou možné reakce přecitlivělosti alergického typu. Pacienti by měli být informováni o časných známkách reakcí z přecitlivělosti, které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě vpichu, zimnici, zrudnutí, vyrážku, pruritus, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, mravenčení, zvracení a sípání. V případě výskytu těchto příznaků by pacienti měli neprodleně kontaktovat svého lékaře (viz bod 4.4).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií s CEPROTINEM byly hlášeny celkem 3 nezávažné nežádoucí účinky (NÚ) u 1 z 67 zařazených pacientů (vyrážka a pruritus (seskupeno pod hypersenzitivitou) a závrať). Celkem se uskutečnilo 6375 podání CEPROTINU.

Frekvence byly vyhodnoceny podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Distribuce nežádoucích účinků je následující:

Třída systémových orgánů	Nežádoucí účinek	Preferovaný termín	Kategorie četnosti při infuzích
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Vyrážka	Vzácné
		Pruritus	Vzácné
Poruchy nervové soustavy	Závrať	Závrať	Vzácné

### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

V rámci postmarketingové zkušenosti byly hlášeny tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo:

**Psychiatrické poruchy:** neklid

**Poruchy kůže a podkožní tkáň:** hyperhidróza

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** reakce v místě injekce

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## 4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné příznaky předávkování CEPROTINEM.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: skupina antitrombotika, ATC kód B01AD12

## Mechanismus účinku

Protein C je antikoagulační glykoprotein závislý na vitamínu K, který se tvoří v játrech. Na endoteliálním povrchu je trombin/trombomodulinovým komplexem přeměňován na APC. APC je serinová proteáza se silnými antikoagulačními účinky, zvláště v přítomnosti svého kofaktoru proteinu S. Působení APC spočívá v inaktivaci aktivované formy faktoru V a VIII, čímž dochází ke snížení tvorby trombinu. Byl také prokázán profibrinolytický účinek APC.

Intravenózní podání přípravku CEPROTIN zajišťuje okamžité, ale dočasné zvýšení plazmatické hladiny proteinu C. Předpokládá se, že substituce proteinu C u pacientů s jeho nedostatkem bude mít za následek zvládnutí nebo – v případě profylaktického podání – prevenci trombotických komplikací.

## Klinická účinnost

Byla dokončena multicentrická otevřená nerandomizovaná 3dílná klinická studie fáze 2/3 u subjektů s těžkým vrozeným deficitem proteinu C za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti koncentráту proteinu C (pivovní studie 400101). Tato studie zahrnovala 18 případů s vážným vrozeným deficitem proteinu C, definována jako úroveň aktivity proteinu C <20 % a s mediánem věku 5,8 roků (rozmezí od 0 do 26 let). Ve studii dlouhodobé profylaxe byl medián věku 2,8 roků (rozmezí od 0 do 22 let). Celkem 24 epizod purpury fulminans (PF), kumarinem indukované kožní nekrózy (CISN) a dalších vaskulárních tromboembolických příhod bylo léčeno CEPROTINEM u 11 subjektů. Bylo analyzováno sedm cyklů krátkodobé profylaxe před operací nebo zahájením antikoagulační léčby a 8 cyklů dlouhodobé profylaxe. Výsledky této studie ukazují, že CEPROTIN je účinný při léčbě akutních trombotických epizod, a podporují použití CEPROTINU jak pro krátkodobou, tak pro dlouhodobou trombotickou profylaktickou léčbu.

Další zkušenosti s CEPROTINEM představují případové studie a klinická studie u celkem 69 pediatrických pacientů se získaným deficitem proteinu C. Je to randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ověření dávky v indikaci získaného deficitu proteinu C vyvolaného meningokokovou sepsí (IMAG-112). Zprávy naznačují, že CEPROTIN je dobře snášen u dětí a malých kojenců.

Dávkování ve výše uvedených studiích u celkem 87 pacientů ukazuje, že doporučené dávkování pro dospělé subjekty platí rovněž pro novorozence a dětskou populaci.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 21 asymptomatických pacientů s homozygotním nebo dvojitě heterozygotním nedostatkem proteinu C. Plazmatická aktivita proteinu C byla měřena chromogenním testem. Hodnoty biologického poločasu se pohybovaly v rozmezí 4,4 až 15,8 hodin při použití kompartmentového modelu a v rozmezí 4,9 až 14,7 při použití non-kompartimentové metody. Individuální nárůst recovery se pohyboval v rozmezí 0,50 až 1,76 [(IU/dl)/(IU(kg))]. Věk, tělesná hmotnost a objem plazmy jednotlivých pacientů se významně lišily.

U pacientů s akutním trombotickým onemocněním může být výrazně redukován nárůst zvýšení hladiny proteinu C v plazmě i biologický poločas.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Protein C obsažený v přípravku CEPROTIN je normální složkou lidské plazmy a chová se jako endogenní protein C. Experimentální studie kancerogenity či mutagenity – zvláště u heterologních druhů – proto nejsou považovány za nezbytné.

Testování toxicity po jednorázovém podání prokázalo, že ani dávky několikanásobně převyšující doporučené dávkování u člověka na kilogram tělesné hmotnosti (desetinásobně) neměly u hlodavců za následek toxické účinky.

V provedeném Amesově testu nevykazoval CEPROTIN žádný mutagenní potenciál.

Studie toxicity po opakovaném podání nebyly prováděny, protože předchozí zkušenost s koagulačními přípravky prokázala jejich omezenou hodnotu. Rozdíl mezi druhy, jimž by byl protein aplikován, a lidským proteinem C by měl nevyhnutelně za následek imunitní reakci s tvorbou protilátek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Lidský albumin  
Dihydrát citrátu sodného  
Chlorid sodný

#### Rozpouštědlo

Sterilizovaná voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky  
Rekonstituovaný roztok musí být ihned použit.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

500 IU a 1 000 IU  
Prášek CEPROTIN je dodáván v injekčních lahvičkách z neutrálního skla hydrolytického typu I (500 IU) nebo hydrolytického typu II (1 000 IU).  
Rozpouštědlo je dodáváno v injekčních lahvičkách z neutrálního skla hydrolytického typu I. Lahvičky s přípravkem a rozpouštědlem jsou uzavřeny zátkami z butylové pryže.

Každé balení rovněž obsahuje:

- jednu převodní jehlu
- jednu filtrační jehlu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pomocí sterilní převodní jehly rozpust'ete lyofilizovaný prášek CEPROTIN pro přípravu injekčního roztoku dodaným rozpouštědlem (sterilizovaná voda pro injekci). Lahvičkou zlehka kručte až do



úplného rozpuštění prášku. Roztok je po rekonstituci slabě nažloutlý a čirý s lehkou opalescencí, bez přítomnosti viditelných částic.

Roztok se natáhne sterilní filtrační jehlou do jednorázové injekční stříkačky. K natažení obsahu každé lahvičky rozpuštěného přípravku CEPROTIN musí být použita nová, nepoužitá filtrační jehla. Pokud jsou v roztoku viditelné částice, musí být zlikvidován.

Rozpuštěný roztok se ihned aplikuje v intravenózní injekci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 6  
1221, Vídeň  
Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/01/190/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. července 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CEPROTIN 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Proteinum C (humanum) z lidské plazmy purifikovaný myšími monoklonálními protilátkami. CEPROTIN 1 000 IU\* se vyrábí jako prášek s nominálním obsahem 1 000 IU lidského proteinu C v jednom balení. Přípravek rozpuštěný 10 ml sterilizované vody pro injekci obsahuje přibližně 100 IU/ml proteinum C (humanum).

Síla (IU) se určuje za použití chromogenní substrátové metody podle mezinárodního standardu Světové zdravotnické organizace (WHO).

\*Jedna mezinárodní jednotka (IU) proteinu C odpovídá amidolyticky měřené aktivitě proteinu C v 1 ml normální plazmy.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 44,9 mg sodíku v jedné lahvičce.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Lidský protein C, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Lyofilizovaný, bílý až smetanový prášek nebo drobná tuhá hmota. Po rekonstituci je pH roztoku 6,7 až 7,3 a osmolalita je minimálně 240 mOsmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

CEPROTIN je indikován k profylaxi a léčbě purpury fulminans, kumarinem indukované nekrózy kůže a žilních trombotických příhod u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu CEPROTINEM je třeba zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi se substituční léčbou koagulačními faktory/inhibitory tam kde je uskutečnitelné monitorování aktivity proteinu C.

#### Dávkování

Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit výsledkům laboratorních testů.

*Léčba akutních epizod a krátkodobá profylaxe (včetně invazivních postupů)*

Na počátku léčby je třeba dosáhnout 100 % (1 IU/ml) aktivity proteinu C a po dobu léčby udržovat aktivitu vyšší než 25 %.

Doporučuje se počáteční dávka 60 až 80 IU/kg pro stanovení recovery a biologického poločasu. Pro zjištění plazmatické hladiny proteinu C u pacienta se před zahájením léčby přípravkem CEPROTIN a během ní doporučuje provádět měření aktivity proteinu C s použitím chromogenních substrátů.

Dávkování je třeba stanovit na základě laboratorních měření aktivity proteinu C. V případě akutní trombotické události je třeba provádět měření každých 6 hodin až do doby stabilizace pacienta, poté dvakrát denně a pokaždé bezprostředně před aplikací další injekce. Je nutné si uvědomit, že biologický poločas proteinu C může být při určitých klinických stavech výrazně zkrácen: např. Při akutní trombóze s purpura fulminans a při kožní nekróze.

Pokud je odpověď na injekční podání přípravku CEPROTIN uspokojivá (měřeno chromogenními testy), může být dávkování postupně sníženo na 12hodinové dávkování, aby byla zajištěna minimální aktivita proteinu C > 25 % (> 0,25 IU/ml).

Pacienti léčení během akutní fáze choroby mohou vykazovat mnohem slabší zvýšení aktivity proteinu C. Široká variabilita individuálních reakcí vyžaduje pravidelnou kontrolu vlivu přípravku CEPROTIN na koagulační parametry.

U pacientů profylakticky léčených proteinem C lze připustit vyšší hladiny v situacích zvýšeného rizika trombózy (např. infekce, trauma nebo chirurgický výkon).

#### *Dlouhodobá profylaxe*

K dlouhodobé profylaktické léčbě má být dávka 45 až 60 IU/kg podávána každých 12 hodin. Měření aktivity proteinu C má být provedeno tak, aby byla zajištěna minimální hladina 25 % nebo více. Podle toho má být upravena dávka nebo frekvence infuzí.

Ve vzácných a výjimečných případech byla subkutánní infuze 250–350 IU/kg schopna terapeuticky účinně zvýšit plazmatické hladiny proteinu C u pacientů bez žilního přístupu.

#### *Kombinovaná léčba*

Při převádění pacienta na trvalou profylaxi perorálními antikoagulancii lze ukončit substituci proteinu C až po dosažení stabilního antikoagulačního účinku (viz bod 4.5). Kromě toho se během zahajovací léčby perorálními antikoagulancii doporučuje začít nízkou dávkou a postupně ji zvyšovat, spíše než použít standardní sytící dávku.

Při zahájení kombinované léčby antikoagulancii (zejména antagonisty vitamínu K) s proteinem C je třeba před zahájením antikoagulace udržovat stabilní hladiny aktivity proteinu C nad 0,25 IU/ml (chromogenní). Doporučuje se pečlivé sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). V kombinaci koncentráту proteinu C a antikoagulantů má být minimální hladina proteinu C udržována na 10 % nebo více.

#### Zvláštní populace

##### *Pediatrická populace*

Na základě omezených klinických zkušeností u dětí z hlášení a studií u 83 pacientů je doporučené dávkování pro dospělé subjekty považováno za platné i pro novorozence a pediatrickou populaci (viz bod 5.1).

##### *Rezistence na aktivovaný protein C (APC rezistence)*

Omezené klinické údaje u pacientech s **kombinovaným** těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C a s APC rezistencí nejsou pro potvrzení bezpečnosti a účinnosti použití přípravku CEPROTIN dostačující.

##### *Porucha funkce ledvin a/nebo jater*

Bezpečnost a účinnost přípravku CEPROTIN u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nebyly stanoveny. Pacienti s některým z těchto onemocnění mají být pečlivě sledováni.

## Způsob podání

CEPROTIN se podává intravenózní injekcí po rekonstituci prášku pro injekční roztok ve sterilizované vodě pro injekci.

CEPROTIN má být podáván maximální rychlostí 2 ml za minutu, s výjimkou dětí s tělesnou hmotností <10 kg: u těchto dětí by neměla rychlost injekčního podání překročit 0,2 ml/kg/min.

Stejně jako u všech intravenózně podávaných bílkovinných produktů nelze vyloučit výskyt hypersenzitivních reakcí alergického typu. Vzhledem k možnosti výskytu alergických příznaků akutního až život ohrožujícího charakteru je třeba přípravek podávat v místech s dostupným zázemím pro podporu základních životních funkcí.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší bílkovinu nebo heparin, s výjimkou léčby život ohrožujících trombotických komplikací.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Hypersenzitivita

Protože nelze vyloučit riziko výskytu hypersenzitivní reakce alergického typu, je třeba pacienta poučit o časných známkách hypersenzitivní reakce, jako jsou vyrážka, generalizovaná kopřivka, svírání na hrudníku, sípání, hypotenze a anafylaxe. Při výskytu těchto příznaků musí pacienti uvědomit lékaře. Doporučuje se okamžité přerušování podávání přípravku.

V případě šoku se postupuje v souladu s pravidly moderní protišokové terapie.

#### Inhibiční protilátky

Pokud je přípravek používán u pacientů se závažným vrozeným deficitem proteinu C, mohou se vyvinout protilátky inhibující protein C.

#### Přenos infekce

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky, při nichž jsou inaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako jsou HIV, HBV a HCV, a u neobaleného viru HAV.

Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může mít vážné následky pro těhotné ženy (infekce plodu) a pro pacienty s imunodeficitem nebo zvýšenou produkcí erytrocytů (např. hemolytická anémie).

Při pravidelném/opakovaném podávání přípravků Proteinu C vyráběných z lidské plazmy je třeba u pacientů zvážit vhodnou vakcinaci (proti hepatitidě A a B).

#### Trombocytopenie indukovaná heparinem (HIT)

CEPROTIN může obsahovat stopové množství heparinu. Mohou být pozorovány heparinem navozené alergické reakce, které mohou být spojené s rychlým poklesem počtu trombocytů (HIT). U pacientů s HIT se mohou objevit takové příznaky, jako je arteriální a venózní trombóza, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), purpura, petechie a gastrointestinální krvácení (melena). Při podezření na HIT je třeba ihned stanovit počet trombocytů a v případě potřeby léčbu přípravkem CEPROTIN ukončit. Identifikace HIT je komplikována skutečností, že tyto příznaky se mohou projevit již v akutní fázi u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C. Pacienti s HIT by se měli v budoucnu vyhnout užívání léků obsahujících heparin.

#### Souběžná léčba antikoagulancii

Během dosavadních klinických zkušeností bylo pozorováno několik krvácivých epizod. Tyto krvácivé epizody mohly být způsobeny souběžnou léčbou antikoagulancii (např. heparinem). Nelze však zcela vyloučit, že se na vzniku těchto krvácivých stavů podílelo také podávání přípravku CEPROTIN.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 44,9 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 2,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V současné době nejsou známy žádné interakce s jinými léčivými přípravky.

#### Interakce s antagonisty vitamínu K

U pacientů, v úvodní fázi léčby perorálními antikoagulancii ze skupiny antagonistů vitamínu K (např. warfarin) může vzniknout přechodný hyperkoagulační stav dříve, než se objeví požadovaný antikoagulační účinek. Tento přechodný jev lze vysvětlit tím, že protein C, který je sám bílkovinou závislou na vitamínu K, má kratší biologický poločas než většina bílkovin závislých na vitamínu K (např. II, IX a X). Aktivita proteinu C je následně potlačena v iniciální fázi léčby rychleji než aktivita prokoagulačních faktorů. Z tohoto důvodu je třeba v případě přechodu pacienta na léčbu perorálními antikoagulancii pokračovat v substituci proteinu C až do dosažení stabilního antikoagulačního účinku. Přestože se warfarinem indukovaná nekróza kůže může během zahájení léčby perorálními antikoagulancii vyskytnout u kteréhokoliv pacienta, pacienti s vrozeným nedostatkem proteinu C představují zvláště rizikovou skupinu (viz bod 4.2).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Přestože byl přípravek CEPROTIN bezpečně používán při léčbě těhotných žen s nedostatkem proteinu C, bezpečnost jeho podání během těhotenství u člověka nebyla ověřena v kontrolovaných klinických studiích. Kromě toho nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování proteinu C do mateřského mléka. Proto je třeba přínos používání přípravku CEPROTIN v období těhotenství nebo kojení zvážit vzhledem k riziku pro matku a dítě; přípravek má být použit, pouze pokud je jednoznačně indikován.

Informace o infekci parvovirem B19 viz bod 4.4.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

CEPROTIN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Stejně jako u jiných intravenózních přípravků jsou možné reakce přecitlivělosti alergického typu. Pacienti by měli být informováni o časných známkách reakcí z přecitlivělosti, které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě vpichu, zimnici, zrudnutí, vyrážku, pruritus, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, mravenčení, zvracení a sípání. V případě výskytu těchto příznaků by pacienti měli neprodleně kontaktovat svého lékaře (viz bod 4.4).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií s CEPROTINEM byly hlášeny celkem 3 nezávažné nežádoucí účinky (NÚ) u 1 z 67 zařazených pacientů (vyrážka a pruritus (seskupeno pod hypersenzitivitou) a závrať). Celkem se uskutečnilo 6375 podání CEPROTINU. Distribuce nežádoucích účinků je následující:

Frekvence byly vyhodnoceny podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída systémových orgánů	Nežádoucí účinek	Preferovaný termín	Kategorie četnosti při infuzích
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Vyrážka	Vzácné
		Pruritus	Vzácné
Poruchy nervové soustavy	Závrať	Závrať	Vzácné

### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

V rámci postmarketingové zkušenosti byly hlášeny tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo:

**Psychiatrické poruchy:** neklid

**Poruchy kůže a podkožní tkáň:** hyperhidróza

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** reakce v místě injekce

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## 4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné příznaky předávkování CEPROTINEM.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: skupina antitrombotika, ATC kód B01AD12

## Mechanismus účinku

Protein C je antikoagulační glykoprotein závislý na vitamínu K, který se tvoří v játrech. Na endoteliálním povrchu je trombin/trombomodulinovým komplexem přeměňován na APC. APC je serinová proteáza se silnými antikoagulačními účinky, zvláště v přítomnosti svého kofaktoru proteinu S. Působení APC spočívá v inaktivaci aktivované formy faktoru V a VIII, čímž dochází ke snížení tvorby trombinu. Byl také prokázán profibrinolytický účinek APC.

Intravenózní podání přípravku CEPROTIN zajišťuje okamžité, ale dočasné zvýšení plazmatické hladiny proteinu C. Předpokládá se, že substituce proteinu C u pacientů s jeho nedostatkem bude mít za následek zvládnutí nebo – v případě profylaktického podání – prevenci trombotických komplikací.

## Klinická účinnost

Byla dokončena multicentrická otevřená nerandomizovaná 3dílná klinická studie fáze 2/3 u subjektů s těžkým vrozeným deficitem proteinu C za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti koncentráту proteinu C (pivovní studie 400101). Tato studie zahrnovala 18 případů s vážným vrozeným deficitem proteinu C, definována jako úroveň aktivity proteinu C <20% a s mediánem věku 5,8 roku (rozmezí od 0 do 26 let). Ve studii dlouhodobé profylaxe byl medián věku 2,8 roku (rozmezí od 0 do 22 let). Celkem 24 epizod purpury fulminans (PF), kumarinem indukované kožní nekrózy (CISN) a dalších vaskulárních tromboembolických příhod bylo léčeno CEPROTINEM u 11 subjektů. Bylo analyzováno sedm cyklů krátkodobé profylaxe před operací nebo zahájením antikoagulační léčby a 8 cyklů dlouhodobé profylaxe. Výsledky této studie ukazují, že CEPROTIN je účinný při léčbě akutních trombotických epizod, a podporují použití CEPROTINU jak pro krátkodobou, tak pro dlouhodobou trombotickou profylaktickou léčbu.

Další zkušenosti s CEPROTINEM představují případové studie a klinická studie u celkem 69 pediatrických pacientů se získaným deficitem proteinu C. Je to randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ověření dávky v indikaci získaného deficitu proteinu C vyvolaného meningokokovou sepsí (IMAG-112). Zprávy naznačují, že CEPROTIN je dobře snášen u dětí a malých kojenců.

Dávkování ve výše uvedených studiích u celkem 87 pacientů ukazuje, že doporučené dávkování pro dospělé subjekty platí rovněž pro novorozence a dětskou populaci.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 21 asymptomatických pacientů s homozygotním nebo dvojitě heterozygotním nedostatkem proteinu C. Plazmatická aktivita proteinu C byla měřena chromogenním testem. Hodnoty biologického poločasu se pohybovaly v rozmezí 4,4 až 15,8 hodin při použití kompartmentového modelu a v rozmezí 4,9 až 14,7 při použití non-kompartmentové metody. Individuální nárůst recovery se pohyboval v rozmezí 0,50 až 1,76 [(IU/dl)/(IU(kg))]. Věk, tělesná hmotnost a objem plazmy jednotlivých pacientů se významně lišily.

U pacientů s akutním trombotickým onemocněním může být výrazně redukován nárůst zvýšení hladiny proteinu C v plazmě i biologický poločas.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Protein C obsažený v přípravku CEPROTIN je normální složkou lidské plazmy a chová se jako endogenní protein C. Experimentální studie kancerogenity či mutagenity – zvláště u heterologních druhů – proto nejsou považovány za nezbytné.

Testování toxicity po jednorázovém podání prokázalo, že ani dávky několikanásobně převyšující doporučené dávkování u člověka na kilogram tělesné hmotnosti (desetinásobně) neměly u hlodavců za následek toxické účinky.

V provedeném Amesově testu nevykazoval CEPROTIN žádný mutagenní potenciál.

Studie toxicity po opakovaném podání nebyly provedeny, protože předchozí zkušenost s koagulačními přípravky prokázala jejich omezenou hodnotu. Rozdíl mezi druhy, jimž by byl protein aplikován, a lidským proteinem C by měl nevyhnutelně za následek imunitní reakci s tvorbou protilátek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Lidský albumin  
Dihydrát citrátu sodného  
Chlorid sodný

#### Rozpouštědlo

Sterilizovaná voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky  
Rekonstituovaný roztok musí být ihned použit.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

500 IU a 1 000 IU prášek CEPROTIN je dodáván v injekčních lahvičkách z neutrálního skla hydrolytického typu I (500 IU) nebo hydrolytického typu II (1 000 IU).  
Rozpouštědlo je dodáváno v injekčních lahvičkách z neutrálního skla hydrolytického typu I. Lahvičky s přípravkem a rozpouštědlem jsou uzavřeny zátkami z butylové pryže.

Každé balení rovněž obsahuje:

- jednu převodní jehlu
- jednu filtrační jehlu

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pomocí sterilní převodní jehly rozpust'ete lyofilizovaný CEPROTIN prášek pro injekční roztok dodaným rozpouštědlem (sterilizovaná voda pro injekci). Lahvičkou zlehka kružte až do úplného



rozpuštění prášku. Roztok je po rekonstituci slabě nažloutlý a čirý až lehce opalescentní, bez přítomnosti viditelných částic.

Roztok se natáhne sterilní filtrační jehlou do jednorázové injekční stříkačky. K natažení obsahu každé lahvičky rozpuštěného přípravku CEPROTIN musí být použita nová, nepoužitá filtrační jehla. Pokud jsou v roztoku viditelné částice, musí být zlikvidován.

Rozpuštěný roztok se ihned aplikuje v intravenózní injekci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221, Vídeň  
Rakousko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/01/190/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. července 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Takeda Manufacturing Austria AG  
Benatzkygasse 2-6  
1221 Vídeň  
Rakousko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá pravidelně aktualizované PSUR pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CEPROTIN 500 IU  
Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
proteinum C (humanum)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Po rozpuštění dle doporučení obsahuje jedna lahvička 100 IU proteinum C (humanum) v 1 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, dihydrát citrátu sodného a chlorid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Obsah:  
Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.  
Jedna převodní jehla a jedna filtrační jehla.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221, Vídeň  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/190/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ceprotin 500

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CEPROTIN 500 IU  
Prášek pro injekční roztok  
proteinum C (humanum)  
IV

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Po rozpuštění dle doporučení obsahuje jedna lahvička 100 IU proteinum C (humanum) v 1 ml.

**6. JINÉ**

**VODA PRO INJEKCI**

5 ml sterilizovaná voda pro injekci

**POUŽITELNOST**

EXP

**ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CEPROTIN 1 000 IU  
Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
proteinum C (humanum)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Po rozpuštění dle doporučení obsahuje jedna lahvička 100 IU proteinum C (humanum) v 1 ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Lidský albumin, dihydrát citrátu sodného a chlorid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Obsah:  
Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.  
Jedna převodní jehla a jedna filtrační jehla.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221, Vídeň  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/190/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ceprotin 1 000

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CEPROTIN 1 000 IU  
Prášek pro injekční roztok  
proteinum C (humanum)  
IV

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Po rozpuštění dle doporučení obsahuje jedna lahvička 100 IU proteinum C (humanum) v 1 ml.

**6. JINÉ**

**VODA PRO INJEKCI**

10 ml sterilizovaná voda pro injekci

**POUŽITELNOST**

EXP

**ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **CEPROTIN 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. proteinum C (humanum)**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je CEPROTIN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CEPROTIN používat
3. Jak se CEPROTIN používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak CEPROTIN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je CEPROTIN a k čemu se používá**

CEPROTIN patří do skupiny léčiv nazývané antitrombotika. Tento léčivý přípravek obsahuje protein C, přírodní protein, který je produkován v játrech a je přítomný ve Vaší krvi. Protein C hraje důležitou roli v prevenci nadměrné tvorby sraženin, slouží tedy k prevenci a léčbě intravaskulární trombózy.

CEPROTIN se používá při léčbě a prevenci trombotických a krvácivých kožních lézí (nazývaných purpura fulminans) u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C. CEPROTIN může být také použit k léčbě a prevenci vzácné komplikace léčby přípravky zředňujícími krev (antikoagulační léky nazývané kumariny), která může vyvolat těžké poškození kůže (nekrózu). Dále může být CEPROTIN použit k léčbě příhod způsobených krevní sraženinou (žilních trombotických příhod).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CEPROTIN používat**

##### **Nepoužívejte CEPROTIN**

- jestliže jste alergický(á) na lidský protein C nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6), včetně myšího proteinu nebo heparinu

Při život ohrožujících trombotických komplikacích se však může Váš lékař rozhodnout pokračovat v léčbě CEPROTINEM.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím CEPROTINU se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Zvláštní opatření při použití CEPROTINU je zapotřebí, objeví-li se příznaky alergie. K alergickým příznakům patří vyrážka, kopřivka, dýchací obtíže, nízký krevní tlak, svírání na hrudi a šok. Pokud se během léčby CEPROTINEM objeví tyto příznaky, má být injekce zastavena. Tyto příznaky mohou souviset s alergickou reakcí na některou ze složek přípravku, na myší bílkovinu nebo heparin. Přípravek může



obsahovat stopová množství heparinu nebo myšího proteinu jako výsledek výrobního procesu. Objeví-li se taková reakce, rozhodne Váš lékař o odpovídající léčbě.

Pokud je přípravek podáván pacientům s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C, mohou se vytvořit protilátky inhibující protein C, které mohou snížit účinek přípravku. Toto však nebylo dosud v klinických studiích pozorováno.

Při výrobě léčivých přípravků z lidské krve nebo plazmy je dodržována řada opatření zabráňujících přenosu infekce na pacienty. Patří sem pečlivý výběr dárců krve a plazmy, který vylučuje možné přenašeče infekčních onemocnění, a testování každého vzorku plazmy na přítomnost virů a infekcí. Do procesu zpracování krve a plazmy zahrnují výrobci kroky, při nichž jsou deaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry či jiné infekce.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C, a u neobaleného viru hepatitidy A. Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce plodu) a u pacientů se sníženou obranyschopností nebo těch, kteří trpí některými typy chudokrevnosti (např. srpkovitou nebo hemolytickou anémií).

Pokud užíváte plazmatické přípravky proteinu C pravidelně/opakovaně, může Váš lékař doporučit, abyste zvážil vakcinaci proti hepatitidě A a B.

### **Další léčivé přípravky a CEPROTIN**

V současnosti nejsou známy interakce s jinými léčivými přípravky. Přesto prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

V případě přechodu na léčbu perorálními antikoagulancii musí léčba CEPROTINEM pokračovat až do dosažení stabilního perorálního antikoagulačního účinku.

### **CEPROTIN s jídlem a pitím**

Neuplatňuje se.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Váš lékař rozhodne, zda může být CEPROTIN použit během těhotenství a kojení.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

CEPROTIN nemá vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek CEPROTIN obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje 22,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné lahvičce. To odpovídá 1,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

### 3. Jak se CEPROTIN používá

CEPROTIN je určen k intravenóznímu podání (infuzí do žíly). Bude Vám podán pod dohledem lékaře se zkušenostmi se substituční léčbou koagulačními faktory/inhibitory tam, kde je uskutečnitelné monitorování aktivity proteinu C. Dávkování se může lišit v závislosti na vašem stavu a hmotnosti.

#### Dávkování

Dávkování, četnost podání a délka trvání léčby závisí na stupni závažnosti nedostatku proteinu C, na Vašem klinickém stavu a na hladině proteinu C ve Vaší plazmě. Dávky by měly být upraveny na základě klinického účinku a laboratorního vyšetření.

#### Léčba akutních epizod a krátkodobá profylaxe

Na počátku léčby má být dosaženo 100 % (1 IU/ml) aktivity proteinu C a během léčby má být udržována aktivita vyšší než 25 %.

Měla by být podána úvodní dávka 60–80 IU/kg. Váš lékař provede postupně několik odběrů krve ke stanovení délky setrvání proteinu C ve Vašem těle.

Ke stanovení plazmatických hladin proteinu C se před zahájením a během léčby CEPROTINEM doporučuje měření aktivity proteinu C s použitím chromogenních substrátů.

Dávkování by mělo být stanoveno na základě laboratorního měření aktivity proteinu C. V případě akutní trombotické události by mělo být měření prováděno každých 6 hodin až do stabilizace Vašeho stavu, poté dvakrát denně a pokaždé bezprostředně před podáním další injekce. Je nutné si uvědomit, že biologický poločas proteinu C může být výrazně zkrácen při takových klinických stavech, jako jsou akutní trombóza s purpura fulminans a kožní nekróza.

Pokud je odpověď na injekční podání CEPROTINU uspokojivá, lze dávkování postupně snižovat na podání každých 12 hodin, aby byla zajištěna minimální aktivita proteinu C > 25 %.

U pacientů profylakticky léčených proteinem C lze připustit vyšší hladiny v situacích zvýšeného rizika trombózy (např. infekce, trauma nebo chirurgický výkon).

#### Dlouhodobá profylaxe

K dlouhodobé profylaktické léčbě má být dávka 45 až 60 IU/kg podávána každých 12 hodin. Měření aktivity proteinu C má být provedeno tak, aby byla zajištěna minimální hladina 25 % nebo více. Ve vzácných případech byla podkožní infuze 250–350 IU/kg schopna terapeuticky účinně zvýšit plazmatické hladiny proteinu C u pacientů bez žilního přístupu.

Trpíte-li onemocněním ledvin nebo jater, informujte prosím svého lékaře, aby mohl v případě potřeby upravit Vaši léčbu.

#### Kombinovaná léčba

Při převádění na trvalou profylaxi perorálními antikoagulanty má být substituce proteinu C ukončena až po dosažení stabilního antikoagulačního účinku (viz „Důležité informace o některých složkách přípravku CEPROTIN“).

Na začátku kombinované léčby antikoagulanty (zejména antagonisty vitamínu K) s proteinem C je třeba před zahájením antikoagulace udržovat stálé hladiny aktivity proteinu C nad 0,25 IU/ml. Doporučuje se pečlivé sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). V kombinaci koncentráту proteinu C a antikoagulantů užívaných ústy má být minimální hladina proteinu C udržována na 10 % nebo více.

Trpíte-li APC resistencí, což je rizikový faktor vzniku trombózy až v 5 % evropské populace, může Váš lékař léčbu dle potřeby upravit.

## Podání

CEPROTIN Vám bude podán intravenózní injekcí po rozpuštění prášku pro injekční roztok ve sterilizované vodě pro injekci. Při každé aplikaci přípravku CEPROTIN doporučujeme zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně dohledat číslo použité šarže.

Rozpusťte lyofilizovaný prášek CEPROTIN dodávaným rozpouštědlem (sterilizovaná voda pro injekci) s použitím přiložené sterilní převodní jehly. Lahvičkou zlehka otáčejte až do úplného rozpuštění přípravku.

Po rozpuštění se roztok natáhne sterilní filtrační jehlou do jednorázové injekční stříkačky. K natažení obsahu každé lahvičky rozpuštěného přípravku CEPROTIN musí být použita nová, nepoužitá filtrační jehla. Pokud jsou v roztoku viditelné částice, musí být zlikvidován.

Rekonstituovaný roztok se ihned aplikuje intravenózní injekcí.

CEPROTIN má být podáván maximální injekční rychlostí 2 ml za minutu. U dětí s tělesnou hmotností méně než 10 kg by rychlost injekce neměla překročit 0,2 ml/kg/min.

Veškerý nepoužitý roztok, prázdné lahvičky a použité jehly a stříkačky musí být patřičným způsobem zlikvidovány.

Četnost a délka trvání léčby závisí na závažnosti nedostatku proteinu C, na stanovení hladin proteinu C ve Vaší plazmě a na místě a rozsahu trombózy.

V případě akutní trombózy Vám může být CEPROTIN podáván každých 6 hodin. Jakmile sklon k trombóze začne klesat, může být četnost podání snížena.

### **Jestliže jste použil(a) více CEPROTINU, než jste měl(a)**

Doporučujeme Vám, abyste dodržoval/a dávkování a četnost podání doporučené lékařem. V případě, podání více CEPROTINU, než se doporučuje, informujte prosím co nejdříve Vašeho lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít CEPROTIN**

Neuplatňuje se.

### **Jestliže jste přestal(a) používat CEPROTIN**

Nepřerušujte užívání CEPROTINU bez konzultace s Vaším lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Po podání CEPROTINU se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

- Stejně jako u jiných přípravků podávaných infuzí do žíly jsou možné alergické reakce zahrnující závažné až život ohrožující reakce (anafylaxe).  
Měl(a) byste si být vědom(a) časných známek alergických reakcí jako jsou pálení a píchání v místě vpichu, zimnice, zrudnutí, vyrážka, dýchací obtíže, pocit na zvracení, bolest hlavy, apatie, nízký krevní tlak a svíravý pocit na hrudi.

- Během klinických studií byly vzácně pozorovány následující nežádoucí účinky (méně než v 1 případě z 1 000 podání pacientům): svědění (pruritus), vyrážka a malátnost.
- V rámci postmarketingové zkušenosti byly hlášeny neklid, zvýšené pocení a bolest a zčervenání v místě injekce.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak CEPROTIN uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.  
Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.  
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.  
Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok ihned použijte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co CEPROTIN obsahuje**

Prášek:

- Léčivou látkou je Proteinum C (humanum).
- Dalšími složkami jsou lidský albumin, dihydrát citrátu sodného a chlorid sodný.  
Jako rozpouštědlo se používá sterilizovaná voda pro injekci.

### **Jak CEPROTIN vypadá a co obsahuje toto balení**

CEPROTIN je dodáván jako bílý nebo smetanově zbarvený prášek nebo drobná tuhá hmota pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Po rekonstituci je roztok bezbarvý nebo světle žlutý a čirý až mírně opalescentní, bez přítomnosti viditelných částic.

Každé balení obsahuje také jednu převodní jehlu a jednu filtrační jehlu.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vídeň  
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
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

**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 Ελλάς ΑΕ  
Τηλ.: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **CEPROTIN 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. proteinum C (humanum)**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je CEPROTIN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CEPROTIN používat
3. Jak se CEPROTIN používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak CEPROTIN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je CEPROTIN a k čemu se používá**

CEPROTIN patří do skupiny léčiv nazývané antitrombotika. Tento léčivý přípravek obsahuje protein C produkovaný v játrech, který je přítomný ve Vaší krvi. Protein C hraje důležitou roli v prevenci nadměrné tvorby sraženin, slouží tedy k prevenci a léčbě intravaskulární trombózy.

CEPROTIN se používá při léčbě a prevenci trombotických a krvácivých kožních lézí (nazývaných purpura fulminans) u pacientů s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C. CEPROTIN může být také použit k léčbě a prevenci vzácné komplikace léčby přípravky zředujícími krev (antikoagulační léky nazývané kumariny), která může vyvolat těžké poškození kůže (nekrózu). Dále může být CEPROTIN použit k léčbě příhod způsobených krevní sraženinou (žilních trombotických příhod).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CEPROTIN používat**

##### **Nepoužívejte CEPROTIN**

- jestliže jste alergický(á) na lidský protein C nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6), včetně myšího proteinu nebo heparinu

Při život ohrožujících trombotických komplikacích se však může Váš lékař rozhodnout pokračovat v léčbě CEPROTINEM.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím CEPROTINU se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Zvláštní opatření při použití CEPROTINU je zapotřebí, objeví-li se příznaky alergie. K alergickým příznakům patří vyrážka, kopřivka, dýchací obtíže, nízký krevní tlak, svírání na hrudi a šok. Pokud se během léčby CEPROTINEM objeví tyto příznaky, má být injekce zastavena. Tyto příznaky mohou souviset s alergickou reakcí na některou ze složek přípravku, na myší bílkovinu nebo heparin. Přípravek může

obsahovat stopová množství heparinu nebo myšího proteinu jako výsledek výrobního procesu. Objeví-li se taková reakce, rozhodne Váš lékař o odpovídající léčbě.

Pokud je přípravek podáván pacientům s těžkým vrozeným nedostatkem proteinu C, mohou se vytvořit protilátky inhibující protein C, které mohou snížit účinek přípravku. Toto však nebylo dosud v klinických studiích pozorováno.

Při výrobě léčivých přípravků z lidské krve nebo plazmy je dodržována řada opatření zabráňujících přenosu infekce na pacienty. Patří sem pečlivý výběr dárců krve a plazmy, který vylučuje možné přenašeče infekčních onemocnění, a testování každého vzorku plazmy na přítomnost virů a infekcí. Do procesu zpracování krve a plazmy zahrnují výrobci kroky, při nichž jsou deaktivovány nebo odstraněny viry. Přes všechna tato opatření při přípravě léků vyráběných z lidské krve nebo plazmy nelze možnost přenosu infekce zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry či jiné infekce.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B a virus hepatitidy C, a u neobaleného viru hepatitidy A. Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce plodu) a u pacientů se sníženou obranyschopností nebo těch, kteří trpí některými typy chudokrevnosti (např. srpkovitou nebo hemolytickou anémií).

Pokud užíváte plazmatické přípravky proteinu C pravidelně/opakovaně, může Váš lékař doporučit, abyste zvážil vakcinaci proti hepatitidě A a B.

### **Další léčivé přípravky a CEPROTIN**

V současnosti nejsou známy interakce s jinými léčivými přípravky. Přesto prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

V případě přechodu na léčbu perorálními antikoagulancii musí léčba CEPROTINEM pokračovat až do dosažení stabilního perorálního antikoagulačního účinku.

### **CEPROTIN s jídlem a pitím**

Neuplatňuje se.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Váš lékař rozhodne, zda může být CEPROTIN použit během těhotenství a kojení.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

CEPROTIN nemá vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek CEPROTIN obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje 44,9 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné lahvičce. To odpovídá 2,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.



### 3. Jak se CEPROTIN používá

CEPROTIN je určen k intravenóznímu podání (infuzí do žíly). Bude vám podán pod dohledem lékaře se zkušenostmi se substituční léčbou koagulačními faktory/inhibitory tam, kde je uskutečnitelné monitorování aktivity proteinu C. Dávkování se může lišit v závislosti na Vašem stavu a hmotnosti.

#### Dávkování

Dávkování, četnost podání a délka trvání léčby závisí na stupni závažnosti nedostatku proteinu C, na Vašem klinickém stavu a na hladině proteinu C ve Vaší plazmě. Dávky by měly být upraveny na základě klinického účinku a laboratorního vyšetření.

Léčba akutních epizod a krátkodobá profylaxe

Na počátku léčby má být dosaženo 100 % (1 IU/ml) aktivity proteinu C a během léčby má být udržována aktivita vyšší než 25 %.

Měla by být podána úvodní dávka 60–80 IU/kg. Váš lékař provede postupně několik odběrů krve ke stanovení délky setrvání proteinu C ve Vašem těle.

Ke stanovení plazmatických hladin proteinu C se před zahájením a během léčby CEPROTINEM doporučuje měření aktivity proteinu C s použitím chromogenních substrátů.

Dávkování by mělo být stanoveno na základě laboratorního měření aktivity proteinu C. V případě akutní trombotické události by mělo být měření prováděno každých 6 hodin až do stabilizace Vašeho stavu, poté dvakrát denně a pokaždé bezprostředně před podáním další injekce. Je nutné si uvědomit, že biologický poločas proteinu C může být výrazně zkrácen při takových klinických stavech, jako jsou akutní trombóza s purpura fulminans a kožní nekróza.

Pokud je odpověď na injekční podání CEPROTINU uspokojivá, lze dávkování postupně snižovat na podání každých 12 hodin, aby byla zajištěna minimální aktivita proteinu C > 25 %.

U pacientů profylakticky léčených proteinem C lze připustit vyšší hladiny v situacích zvýšeného rizika trombózy (např. infekce, trauma nebo chirurgický výkon).

Dlouhodobá profylaxe

K dlouhodobé profylaktické léčbě má být dávka 45 až 60 IU/kg podávána každých 12 hodin. Měření aktivity proteinu C má být provedeno tak, aby byla zajištěna minimální hladina 25 % nebo více.

Ve vzácných případech byla podkožní infuze 250–350 IU/kg schopna terapeuticky účinně zvýšit plazmatické hladiny proteinu C u pacientů bez žilního přístupu.

Trpíte-li onemocněním ledvin nebo jater, informujte prosím svého lékaře, aby mohl v případě potřeby upravit Vaši léčbu.

Kombinovaná léčba

Při převádění na trvalou profylaxi perorálními antikoagulancii má být substituce proteinu C ukončena až po dosažení stabilního antikoagulačního účinku (viz „Důležité informace o některých složkách přípravku CEPROTIN“).

Na začátku kombinované léčby antikoagulancii (zejména antagonisty vitamínu K) s proteinem C je třeba před zahájením antikoagulace udržovat stálé hladiny aktivity proteinu C nad 0,25 IU/ml. Doporučuje se pečlivé sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). V kombinaci koncentráту proteinu C a antikoagulantů užívaných ústy má být minimální hladina proteinu C udržována na 10 % nebo více.

Trpíte-li APC resistencí, což je rizikový faktor vzniku trombózy až v 5 % evropské populace, může Váš lékař léčbu dle potřeby upravit.

## **Podání**

CEPROTIN Vám bude podán intravenózní injekcí po rozpuštění prášku pro injekční roztok ve sterilizované vodě pro injekci. Při každé aplikaci přípravku CEPROTIN doporučujeme zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné zpětně dohledat číslo použité šarže.

Rozpusťte lyofilizovaný prášek CEPROTIN dodávaným rozpouštědlem (sterilizovaná voda pro injekci) s použitím přiložené sterilní převodní jehly. Lahvičkou zlehka otáčejte až do úplného rozpuštění přípravku.

Po rozpuštění se roztok natáhne sterilní filtrační jehlou do jednorázové injekční stříkačky. K natažení obsahu každé lahvičky rozpuštěného přípravku CEPROTIN musí být použita nová, nepoužitá filtrační jehla. Pokud jsou v roztoku viditelné částice, musí být zlikvidován.

Rekonstituovaný roztok se ihned aplikuje intravenózní injekcí.

CEPROTIN má být podáván maximální injekční rychlostí 2 ml za minutu. U dětí s tělesnou hmotností méně než 10 kg by rychlost injekce neměla překročit 0,2 ml/kg/min.

Veškerý nepoužitý roztok, prázdné lahvičky a použité jehly a stříkačky musí být patřičným způsobem zlikvidovány.

Četnost a délka trvání léčby závisí na závažnosti nedostatku proteinu C, na stanovení hladin proteinu C ve Vaší plazmě a na místě a rozsahu trombózy.

V případě akutní trombózy Vám může být CEPROTIN podáván každých 6 hodin. Jakmile sklon k trombóze začne klesat, může být četnost podání snížena.

### **Jestliže jste použil(a) více CEPROTINU, než jste měl(a)**

Doporučujeme Vám, abyste dodržoval/a dávkování a četnost podání doporučené lékařem. V případě podání více CEPROTINU, než se doporučuje, informujte prosím co nejdříve Vašeho lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít CEPROTIN**

Neuplatňuje se.

### **Jestliže jste přestal(a) používat CEPROTIN**

Nepřerušujte užívání CEPROTINU bez konzultace s Vaším lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Po podání CEPROTINU se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

- Stejně jako u jiných přípravků podávaných infuzí do žíly jsou možné alergické reakce zahrnující závažné až život ohrožující reakce (anafylaxe).  
Měl(a) byste si být vědom(a) časných známek alergických reakcí jako jsou pálení a píchání v místě vpichu, zimnice, zrudnutí, vyrážka, dýchací obtíže, pocit na zvracení, bolest hlavy, apatie, nízký krevní tlak a svíravý pocit na hrudi.

- Během klinických studií byly vzácně pozorovány následující nežádoucí účinky (méně než v 1 případě z 1 000 podání pacientům): svědění (pruritus), vyrážka a malátnost.
- V rámci postmarketingové zkušenosti byly hlášeny neklid, zvýšené pocení a bolest a zčervenání v místě injekce.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak CEPROTIN uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.  
Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.  
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.  
Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok ihned použijte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co CEPROTIN obsahuje**

Prášek:

- Léčivou látkou je Proteinum C (humanum)
- Dalšími složkami jsou lidský albumin, dihydrát citrátu sodného a chlorid sodný.  
Jako rozpouštědlo se používá sterilizovaná voda pro injekci.

### **Jak CEPROTIN vypadá a co obsahuje toto balení**

CEPROTIN je dodáván jako bílý nebo smetanově zbarvený prášek nebo drobná tuhá hmota pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Po rekonstituci je roztok bezbarvý nebo světle žlutý a čirý až mírně opalescentní, bez přítomnosti viditelných částic.

Každé balení obsahuje také jednu převodní jehlu a jednu filtrační jehlu.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vídeň  
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
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

**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 Ελλάς ΑΕ  
Τηλ.: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.