

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEPROTIN 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Protein C aus humanem Plasma, gereinigt durch monoklonale Mausantikörper. CEPROTIN 500 I.E.\* ist ein Pulver, das pro Behältnis nominal 500 I.E. humanes Protein C enthält. Nach Auflösen in 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke enthält das Produkt ungefähr 100 I.E./ml humanes Protein C.

Die Wirksamkeit (I.E.) wird unter Anwendung eines chromogenen Substrats in Gegenüberstellung mit dem Internationalen Standard der World Health Organisation (WHO) ermittelt.

\*1 Internationale Einheit (I.E.) Protein C entspricht der amidolytisch gemessenen Aktivität von Protein C in 1 ml Normalplasma.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium pro Durchstechflasche.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Humanes Protein C, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Lyophilisiertes weißes oder cremefarbenes Pulver oder kompakte Trockensubstanz. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 6,7 und 7,3. Die Osmolalität beträgt mindestens 240 mosmol/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CEPROTIN ist zur Prophylaxe und Behandlung von Purpura fulminans, Cumarin-induzierter Hautnekrose und venösen thrombotischen Ereignissen bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit CEPROTIN sollte nur unter Aufsicht eines in der Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktoren-/inhibitoren erfahrenen Arztes unter Überwachung der Protein C-Aktivität erfolgen.

### Dosierung

Die Dosierung sollte anhand der Laborergebnisse für jeden Einzelpatienten bestimmt werden.

### *Behandlung akuter Episoden und Kurzzeitprophylaxe (einschließlich invasiver Verfahren)*

Anfänglich sollte eine Protein C-Aktivität von 100 % (1 I.E./ml) erreicht und für die Dauer der Behandlung bei über 25 % beibehalten werden.

Zur Bestimmung der Recovery und der Halbwertszeit wird eine Initialdosis von 60–80 I.E./kg angeraten. Vor und während der Behandlung mit CEPROTIN wird die Bestimmung des Protein C-Plasmaspiegels des Patienten mittels Messung der Protein C-Aktivität unter Verwendung chromogener Substrate empfohlen.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Laborbestimmung der Protein C-Aktivität ab. Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses sollte die Protein C-Aktivität bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2x täglich, und stets unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Es ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von Protein C in bestimmten klinischen Situationen, wie z. B. bei akuter Thrombose mit Purpura fulminans und Hautnekrose, stark verkürzt sein kann.

Bei einem zufriedenstellenden Ansprechen auf die CEPROTIN-Injektion (Bestimmung mittels chromogenem Testsystem) kann die Dosierung allmählich auf eine Verabreichung alle 12 Stunden verringert werden, unter Sicherstellung einer Protein C-Aktivität mit Minimalspiegeln über 25 % (> 0,25 I.E./ml).

Patienten, die in der Akutphase ihrer Erkrankung behandelt werden, können einen viel geringeren Anstieg der Protein C-Aktivität aufweisen. Die große Bandbreite an individuellen Reaktionen zeigt, dass der Effekt von CEPROTIN auf die Blutgerinnungsparameter regelmäßig überprüft werden sollte.

Bei Patienten, die Protein C prophylaktisch erhalten, können bei erhöhtem Thromboserisiko (wie z. B. bei Infektionen, Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen) höhere Minimalspiegel im Blut angezeigt sein.

#### *Langzeitprophylaxe*

Für die Langzeitprophylaxe sollte eine Dosis von 45 bis 60 I.E./kg alle 12 Stunden verabreicht werden. Die Protein C-Aktivität sollte gemessen werden, um Minimalspiegel von 25 % oder höher sicherzustellen. Dosis oder Häufigkeit der Infusionen sollten entsprechend angepasst werden.

In Ausnahmefällen konnten bei Patienten ohne intravenösen Zugang mit einer subkutanen Infusion von 250 - 350 I.E./kg therapeutische Protein C-Plasmaspiegel erreicht werden.

#### *Kombinationstherapie*

Bei einer Umstellung auf eine Dauerprophylaxe mit oralen Antikoagulantien darf die Protein C-Substitution erst dann abgesetzt werden, wenn eine stabile Antikoagulation erreicht wurde (siehe Abschnitt 4.5). Zudem ist es am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie ratsamer, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und diese langsam zu steigern, als eine standardisierte Anfangsdosis zu verwenden.

Zu Beginn einer Kombinationstherapie mit Antikoagulantien (insbesondere Vitamin-K-Antagonisten) und Protein C sollte vor Beginn der Antikoagulationstherapie eine stabile Protein C-Aktivität über 0,25 I.E./ml (chromogenes Testsystem) erreicht sein. Eine sorgfältige Überwachung des INR-Werts (international normalized ratio) wird empfohlen. Bei der Kombination von Protein C-Konzentrat und -Antikoagulantien sollte der Minimalspiegel von Protein C bei 10 % oder mehr liegen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Auch wenn nur begrenzt klinische Daten zu Kindern vorliegen (insgesamt 83 Patienten aus Fallberichten und einer Studie), werden die für Erwachsene geltenden Dosierungsrichtlinien auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten als gültig erachtet (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Aktivierte Protein C (APC)-Resistenz*

Zu Patienten mit **kombiniertem** schwerem kongenitalem Protein C-Mangel **und** APC-Resistenz liegen nur eingeschränkte klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von CEPROTIN vor.

#### *Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CEPROTIN bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Patienten mit solchen Erkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.

#### Art der Anwendung

CEPROTIN wird nach Auflösen des Pulvers zur Herstellung einer Injektion in sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke als intravenöse Injektion verabreicht.

CEPROTIN sollte mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml pro Minute verabreicht werden. Ausgenommen sind Kinder mit einem Körpergewicht von < 10 kg; hier sollte eine Injektionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/kg/min nicht überschritten werden.

Wie bei jedem anderen intravenösen proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Für den Fall, dass akute und lebensbedrohliche allergische Symptome auftreten, sollte die Verabreichung unbedingt in Einrichtungen erfolgen, in denen die für lebenserhaltende Maßnahmen erforderliche Ausrüstung zur Verfügung steht.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Protein oder Heparin, außer zur Behandlung von lebensbedrohlichen thrombotischen Komplikationen.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Überempfindlichkeit

Da das Risiko einer allergischen Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, sollten die Patienten auf deren erste Anzeichen wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Hypotension und Anaphylaxie hingewiesen werden. Wenn diese Symptome auftreten, müssen die Patienten unbedingt den Arzt informieren. Unverzügliche Beendigung der Injektion ist angezeigt.

Bei Auftreten von Schocksymptomen sollte die Behandlung nach den Regeln der modernen Schocktherapie erfolgen.

##### Inhibitoren

Bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel kann es bei der Anwendung des Präparats zur Bildung von Antikörpern gegen Protein C kommen.

## Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelpenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für das nicht-umhüllte Virus HAV für wirksam erachtet.

Diese Maßnahmen können bei manchen nicht-umhüllten Viren, wie z. B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. haemolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Wird ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Protein C regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

## Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

CEPROTIN kann Spuren von Heparin enthalten. Dadurch kann es zu Heparin-induzierten allergischen Reaktionen kommen, die mit einem raschen Absinken der Thrombozytenzahl einhergehen (HIT). Bei Patienten mit HIT können Symptome wie arterielle und venöse Thrombose, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Purpura, Petechien und gastrointestinale Blutungen (Melena) auftreten. Bei Verdacht auf HIT muss die Thrombozytenzahl unverzüglich bestimmt, und falls erforderlich, die Therapie mit CEPROTIN abgebrochen werden. Die Diagnose einer HIT wird zudem dadurch erschwert, dass die Symptome bereits bei Patienten in der akuten Phase eines schweren kongenitalen Protein C-Mangels vorhanden sein können. Patienten mit HIT sollten in Zukunft heparinhaltige Arzneimittel vermeiden.

## Begleitende Antikoagulantientherapie

Bei der klinischen Anwendung von CEPROTIN haben sich verschiedene Blutungsepisoden gezeigt, für die eine begleitende Antikoagulantientherapie (z. B. Heparin) verantwortlich gemacht werden kann. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass auch die Verabreichung von CEPROTIN an diesen Blutungsepisoden mitwirkt.

## Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g mit der Nahrung.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zurzeit sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

## Wechselwirkungen mit Vitamin K-Antagonisten

Bei Patienten, bei denen die Therapie mit oralen Antikoagulantien der Gruppe der Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin) begonnen wurde, kann eine vorübergehende Hyperkoagulabilität auftreten, bevor der gewünschte antikoagulatorische Effekt auftritt. Dieser vorübergehende Effekt erklärt sich dadurch, dass Protein C, selbst ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein, eine kürzere Halbwertszeit als die meisten Vitamin K-abhängigen Proteine (z. B. II, IX und X) hat. Demzufolge

wird am Beginn der Behandlung die Aktivität von Protein C schneller herabgesetzt als die der gerinnungsfördernden Faktoren. Daher muss die Protein C-Substitution bei einer Umstellung auf eine Therapie mit oralen Antikoagulantien bis zum Erreichen einer stabilen Antikoagulation fortgesetzt werden. Obwohl bei jedem Patienten am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie eine Warfarin-induzierte Hautnekrose auftreten kann, besteht für Personen mit angeborenom Protein C-Mangel hierfür ein besonderes Risiko. (Siehe Abschnitt 4.2.)

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Obwohl die Anwendung von CEPROTIN bei schwangeren Frauen mit Protein C-Mangel kein Sicherheitsrisiko erkennen ließ, liegen für die Anwendung während der Schwangerschaft keine Sicherheitsdaten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Des Weiteren gibt es keine Daten zum Übertritt von Protein C in die Muttermilch. Deshalb sollte der Nutzen während der Schwangerschaft und Stillzeit sorgfältig gegen das mögliche Risiko für Mutter und Kind abgewogen werden und das Produkt nur bei Vorliegen einer eindeutigen Indikation verabreicht werden.

Informationen zur Parvovirus B19-Infektion, siehe Abschnitt 4.4.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CEPROTIN hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie bei jedem intravenös verabreichten Produkt können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten sollen über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Rötung, Ausschlag, Pruritus, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Blutdruckabfall, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Atemnot mit einschließen können, informiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich den Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

##### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Während klinischer Studien mit CEPROTIN wurden bei 1 der 67 eingeschlossenen Patienten insgesamt 3 nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen (UAW) gemeldet (Ausschlag und Pruritus (unter „Überempfindlichkeit“ gruppiert) sowie Schwindelgefühl). Insgesamt wurden 6375 Dosen CEPROTIN verabreicht.

In diesem Abschnitt wurden die folgenden Kategorien für die Häufigkeit verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen verteilen sich wie folgt:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorie nach Infusionen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeit	Ausschlag	Selten
		Pruritus	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindelgefühl	Schwindelgefühl	Selten

## Überwachung nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung des Arzneimittels berichtet; die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt:

**Psychiatrische Erkrankungen:** Ruhelosigkeit

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** übermäßige Schweißproduktion (Hyperhidrose)

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Reaktion an der Injektionsstelle

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall von Überdosierung nach der Gabe von Protein C-Konzentraten gemeldet.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gruppe Antithrombotika; ATC Code: B01AD12

### Wirkmechanismus

Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges gerinnungshemmendes Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird. Es wird durch den Thrombin/Thrombomodulin-Komplex an der Endotheloberfläche in APC umgewandelt. APC ist eine Serinprotease mit starkem gerinnungshemmendem Effekt, insbesondere in Anwesenheit seines Cofaktors Protein S. Die Wirkung von APC beruht auf der Inaktivierung der aktivierte Faktoren V und VIII, wodurch die Bildung von Thrombin vermindert wird. APC wurden auch profibrinolytische Eigenschaften nachgewiesen.

Die intravenöse Verabreichung von CEPROTIN gewährleistet den unmittelbaren jedoch temporären Anstieg von Protein C-Plasmaspiegeln. Die Substitution von Protein C bei Patienten mit Protein C-Mangel ermöglicht die Kontrolle oder – bei prophylaktischer Anwendung – die Vorbeugung von thrombotischen Komplikationen.

### Klinische Wirksamkeit

Es wurde eine prospektive, multizentrische, offene, nicht-randomisierte, dreiteilige, klinische Phase-2/3-Studie bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Protein C-Konzentrat durchgeführt (Pivotstudie 400101). An dieser Studie nahmen 18 Personen mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel teil, definiert als Protein C-Aktivitätswert <20%, mit einem Durchschnittsalter von 5,8 Jahren (Bereich 0 bis 26 Jahre). In der Gruppe der Langzeitprophylaxe lag das mittlere Alter bei 2,8 Jahren (Spanne 0 bis 22 Jahre).

Insgesamt 24 Episoden von Purpura fulminans (PF), Cumarin-induzierter Hautnekrose (CISN) und anderen vaskulären thromboembolischen Ereignissen wurden bei 11 Patienten mit CEPROTIN behandelt. Es wurden sieben Behandlungsverläufe der Kurzzeitprophylaxe vor einer Operation oder dem Beginn einer Antikoagulationstherapie und 8 Behandlungsverläufe der Langzeitprophylaxe analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass CEPROTIN bei der Behandlung akuter

thrombotischer Episoden wirksam ist, und sprechen für den Einsatz von CEPROTIN sowohl zur Kurzzeit- als auch zur Langzeitprophylaxe von Thrombosen.

Weitere Erfahrung mit CEPROTIN umfasst Fallberichte und eine klinische Studie von insgesamt 69 pädiatrischen Patienten mit erworbenem Protein C-Mangel. Es handelt sich dabei um die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie in der Indikation ererbter Protein C-Mangel aufgrund einer Meningokokken-Sepsis (IMAG 112). Diese Berichte weisen auf eine gute Verträglichkeit von CEPROTIN bei Kindern und Säuglingen hin.

Die Dosierungen in o.a. Studien mit insgesamt 87 Patienten zeigen, dass die für Erwachsene geltende Dosierungsrichtlinie auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten gültig ist.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

21 asymptomatische Personen mit homozygotem oder doppelt heterozygotem Protein C-Mangel wurden für pharmakokinetische Daten untersucht. Die Plasma-Aktivität von Protein C wurde mittels eines chromogenen Testsystems bestimmt. Die individuelle Halbwertszeit lag zwischen 4,4 und 15,8 Stunden im Kompartiment-Model sowie 4,9 und 14,7 Stunden bei der Nicht-Kompartiment-Methode. Die individuelle zunehmende Recovery lag zwischen 0,50 und 1,76 [(I.E./dl)/(I.I./kg)]. Die Patienten unterschieden sich signifikant in Alter, Körpergewicht und Plasmavolumen.

Bei Patienten mit akuten thrombotischen Erkrankungen kann sowohl der zunehmende Anstieg des Protein C-Plasmaspiegels als auch die Halbwertszeit erheblich vermindert sein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das im CEPROTIN enthaltene Protein C stellt einen normalen Bestandteil des menschlichen Plasmas dar und wirkt wie endogenes Protein C. Tierexperimentelle Studien zum tumorigen und mutagenen Potential wurden – insbesondere, da es sich hierbei um heterologe Empfänger handelt – nicht als notwendig angesehen.

Toxizitätsstudien nach einmaliger Anwendung zeigten, dass selbst Dosen, die ein mehrfaches der für die Anwendung am Menschen empfohlenen Dosis pro kg Körpergewicht (10 x) ausmachten, bei Nagetieren keine toxischen Wirkungen zur Folge hatten.

Im Ames-Test hat sich CEPROTIN als nicht mutagen erwiesen.

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe wurden nicht durchgeführt, da diese aus Erfahrung mit anderen Blutgerinnungspräparaten nur von eingeschränktem Wert sind. Die Unterschiede zwischen der Empfängerspezies und menschlichem Protein C würden unverzüglich zu einer Immunantwort mit Antikörperbildung führen.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pulver

Humanalbumin  
Trinatriumcitrat-Dihydrat  
Natriumchlorid

## Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

500 IE und 1.000 IE: Das CEPROTIN Pulver befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas entweder der hydrolytischen Klasse I (500 IE) oder der hydrolytischen Klasse II (1.000 IE). Das Lösungsmittel befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas der hydrolytischen Klasse I. Beide Behältnisse sind mit Butylgummistopfen verschlossen.

Jede Packung enthält darüber hinaus:

- 1 Transfernadel
- 1 Filternadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Das in lyophilisierter Form vorliegende CEPROTIN-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird unter Verwendung der sterilen Transfernadel in dem mitgelieferten Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Die Durchstechflasche wird bis zum vollständigen Auflösen des Pulvers unter leichtem Drehen geschwenkt. Nach Rekonstitution ist die Lösung farblos bis leicht gelb und klar bis leicht opaleszent und im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Die Lösung wird durch eine sterile Filternadel in die sterile Einwegspritze aufgezogen. Eine eigene, ungebrauchte Filternadel muss zum Aufziehen einer jeden Durchstechflasche gebrauchsfertigen CEPROTINs verwendet werden. Falls Schwebeteilchen in der Lösung sichtbar sind, ist diese zu verwerfen.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich intravenös injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/01/190/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2001  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEPROTIN 1.000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Protein C aus humanem Plasma, gereinigt durch monoklonale Mausantikörper.  
CEPROTIN 1.000 I.E.\* ist ein Pulver, das pro Behältnis nominal 1.000 I.E. humanes Protein C enthält. Nach Auflösen in 10 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke enthält das Produkt ungefähr 100 I.E./ml humanes Protein C.

Die Wirksamkeit (I.E.) wird unter Anwendung eines chromogenen Substrats in Gegenüberstellung mit dem Internationalen Standard der World Health Organisation (WHO) ermittelt.

\*1 Internationale Einheit (I.E.) Protein C entspricht der amidolytisch gemessenen Aktivität von Protein C in 1 ml Normalplasma.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 44,9 mg Natrium pro Durchstechflasche.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Humanes Protein C, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Lyophilisiertes weißes oder cremefarbenes Pulver oder kompakte Trockensubstanz. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt zwischen 6,7 und 7,3. Die Osmolalität beträgt mindestens 240 mosmol/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CEPROTIN ist zur Prophylaxe und Behandlung von Purpura fulminans, Cumarin-induzierter Hautnekrose und venösen thrombotischen Ereignissen bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit CEPROTIN sollte nur unter Aufsicht eines in der Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktoren-/inhibitoren erfahrenen Arztes unter Überwachung der Protein C-Aktivität erfolgen.

#### Dosierung

Die Dosierung sollte anhand der Laborergebnisse für jeden Einzelpatienten bestimmt werden.

#### *Behandlung akuter Episoden und Kurzzeitprophylaxe (einschließlich invasiver Verfahren)*

Anfänglich sollte eine Protein C-Aktivität von 100 % (1 I.E./ml) erreicht und für die Dauer der Behandlung bei über 25 % beibehalten werden.

Zur Bestimmung der Recovery und der Halbwertszeit wird eine Initialdosis von 60–80 I.E./kg angeraten. Vor und während der Behandlung mit CEPROTIN wird die Bestimmung des Protein C-Plasmaspiegels des Patienten mittels Messung der Protein C-Aktivität unter Verwendung chromogener Substrate empfohlen.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Laborbestimmung der Protein C-Aktivität ab. Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses sollte die Protein C-Aktivität bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2x täglich, und stets unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Es ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von Protein C in bestimmten klinischen Situationen, wie z. B. bei akuter Thrombose mit Purpura fulminans und Hautnekrose, stark verkürzt sein kann.

Bei einem zufriedenstellenden Ansprechen auf die CEPROTIN-Injektion (Bestimmung mittels chromogenem Testsystem) kann die Dosierung allmählich auf eine Verabreichung alle 12 Stunden verringert werden, unter Sicherstellung einer Protein C-Aktivität mit Minimalspiegeln über 25 % (> 0,25 I.E./ml).

Patienten, die in der Akutphase ihrer Erkrankung behandelt werden, können einen viel geringeren Anstieg der Protein C-Aktivität aufweisen. Die große Bandbreite an individuellen Reaktionen zeigt, dass der Effekt von CEPROTIN auf die Blutgerinnungsparameter regelmäßig überprüft werden sollte.

Bei Patienten, die Protein C prophylaktisch erhalten, können bei erhöhtem Thromboserisiko (wie z. B. bei Infektionen, Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen) höhere Minimalspiegel im Blut angezeigt sein.

#### *Langzeitprophylaxe*

Für die Langzeitprophylaxe sollte eine Dosis von 45 bis 60 I.E./kg alle 12 Stunden verabreicht werden. Die Protein C-Aktivität sollte gemessen werden, um Minimalspiegel von 25 % oder höher sicherzustellen. Dosis oder Häufigkeit der Infusionen sollten entsprechend angepasst werden.

In Ausnahmefällen konnten bei Patienten ohne intravenösen Zugang mit einer subkutanen Infusion von 250 – 350 I.E./kg therapeutische Protein C-Plasmaspiegel erreicht werden.

#### *Kombinationstherapie*

Bei einer Umstellung auf eine Dauerprophylaxe mit oralen Antikoagulantien darf die Protein C-Substitution erst dann abgesetzt werden, wenn eine stabile Antikoagulation erreicht wurde (siehe Abschnitt 4.5). Zudem ist es am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie ratsamer, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und diese langsam zu steigern, als eine standardisierte Anfangsdosis zu verwenden.

Zu Beginn einer Kombinationstherapie mit Antikoagulantien (insbesondere Vitamin-K-Antagonisten) und Protein C sollte vor Beginn der Antikoagulationstherapie eine stabile Protein C-Aktivität über 0,25 I.E./ml (chromogenes Testsystem) erreicht sein. Eine sorgfältige Überwachung des INR-Werts (international normalized ratio) wird empfohlen. Bei der Kombination von Protein C-Konzentrat und Antikoagulantien sollte der Minimalspiegel von Protein C bei 10 % oder mehr liegen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Auch wenn nur begrenzt klinische Daten zu Kindern vorliegen (insgesamt 83 Patienten aus Fallberichten und einer Studie), werden die für Erwachsene geltenden Dosierungsrichtlinien auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten als gültig erachtet (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Aktivierte Protein C (APC)-Resistenz*

Zu Patienten mit **kombiniertem** schwerem kongenitalem Protein C-Mangel **und** APC-Resistenz liegen nur eingeschränkte klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von CEPROTIN vor.

#### *Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CEPROTIN bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Patienten mit solchen Erkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.

#### Art der Anwendung

CEPROTIN wird nach Auflösen des Pulvers zur Herstellung einer Injektion in sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke als intravenöse Injektion verabreicht.

CEPROTIN sollte mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml pro Minute verabreicht werden. Ausgenommen sind Kinder mit einem Körpergewicht von < 10 kg; hier sollte eine Injektionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/kg/min nicht überschritten werden.

Wie bei jedem anderen intravenösen proteinhaltigen Produkt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Für den Fall, dass akute und lebensbedrohliche allergische Symptome auftreten, sollte die Verabreichung unbedingt in Einrichtungen erfolgen, in denen die für lebenserhaltende Maßnahmen erforderliche Ausrüstung zur Verfügung steht.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Protein oder Heparin, außer zur Behandlung von lebensbedrohlichen thrombotischen Komplikationen.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Überempfindlichkeit

Da das Risiko einer allergischen Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, sollten die Patienten auf deren erste Anzeichen wie Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Atemnot, Hypotension und Anaphylaxie hingewiesen werden. Wenn diese Symptome auftreten, müssen die Patienten unbedingt den Arzt informieren. Unverzügliche Beendigung der Injektion ist angezeigt.

Bei Auftreten von Schocksymptomen sollte die Behandlung nach den Regeln der modernen Schocktherapie erfolgen.

##### Inhibitoren

Bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel kann es bei der Anwendung des Präparats zur Bildung von Antikörpern gegen Protein C kommen.

## Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig auszuschließen.

Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV sowie für das nicht-umhüllte Virus HAV für wirksam erachtet.

Diese Maßnahmen können bei manchen nicht-umhüllten Viren, wie z. B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. haemolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Wird ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Protein C regelmäßig/wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

## Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

CEPROTIN kann Spuren von Heparin enthalten. Dadurch kann es zu Heparin induzierten allergischen Reaktionen kommen, die mit einem raschen Absinken der Thrombozytenzahl einhergehen (HIT). Bei Patienten mit HIT können Symptome wie arterielle und venöse Thrombose, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Purpura, Petechien und gastrointestinale Blutungen (Melena) auftreten. Bei Verdacht auf HIT muss die Thrombozytenzahl unverzüglich bestimmt, und falls erforderlich, die Therapie mit CEPROTIN abgebrochen werden. Die Diagnose einer HIT wird zudem dadurch erschwert, dass die Symptome bereits bei Patienten in der akuten Phase eines schweren kongenitalen Protein C-Mangels vorhanden sein können. Patienten mit HIT sollten in Zukunft heparinhaltige Arzneimittel vermeiden.

## Begleitende Antikoagulantientherapie

Bei der klinischen Anwendung von CEPROTIN haben sich verschiedene Blutungsepisoden gezeigt, für die eine begleitende Antikoagulantientherapie (z. B. Heparin) verantwortlich gemacht werden kann. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass auch die Verabreichung von CEPROTIN an diesen Blutungsepisoden mitwirkt.

## Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 44,9 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g mit der Nahrung.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zurzeit sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.

## Wechselwirkungen mit Vitamin K-Antagonisten

Bei Patienten, bei denen die Therapie mit oralen Antikoagulantien der Gruppe der Vitamin K-Antagonisten (z. B. Warfarin) begonnen wurde, kann eine vorübergehende Hyperkoagulabilität auftreten, bevor der gewünschte antikoagulatorische Effekt auftritt. Dieser vorübergehende Effekt erklärt sich dadurch, dass Protein C, selbst ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein, eine kürzere Halbwertszeit als die meisten Vitamin K-abhängigen Proteine (z. B. II, IX und X) hat. Demzufolge

wird am Beginn der Behandlung die Aktivität von Protein C schneller herabgesetzt als die der gerinnungsfördernden Faktoren. Daher muss die Protein C-Substitution bei einer Umstellung auf eine Therapie mit oralen Antikoagulantien bis zum Erreichen einer stabilen Antikoagulation fortgesetzt werden. Obwohl bei jedem Patienten am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie eine Warfarin-induzierte Hautnekrose auftreten kann, besteht für Personen mit angeborenem Protein C-Mangel hierfür ein besonderes Risiko. (Siehe Abschnitt 4.2.)

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Obwohl die Anwendung von CEPROTIN bei schwangeren Frauen mit Protein C-Mangel kein Sicherheitsrisiko erkennen ließ, liegen für die Anwendung während der Schwangerschaft keine Sicherheitsdaten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Des Weiteren gibt es keine Daten zum Übertritt von Protein C in die Muttermilch. Deshalb sollte der Nutzen während der Schwangerschaft und Stillzeit sorgfältig gegen das mögliche Risiko für Mutter und Kind abgewogen werden und das Produkt nur bei Vorliegen einer eindeutigen Indikation verabreicht werden.

Informationen zur Parvovirus B19-Infektion, siehe Abschnitt 4.4.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CEPROTIN hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie bei jedem intravenös verabreichten Produkt können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten sollen über frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Rötung, Ausschlag, Pruritus, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Blutdruckabfall, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen und Atemnot mit einschließen können, informiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich den Arzt zu kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

##### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Während klinischer Studien mit CEPROTIN wurden bei 1 der 67 eingeschlossenen Patienten insgesamt 3 nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen (UAW) gemeldet (Ausschlag und Pruritus (unter „Überempfindlichkeit“ gruppiert) sowie Schwindelgefühl). Insgesamt wurden 6375 Dosen CEPROTIN verabreicht.

In diesem Abschnitt wurden die folgenden Kategorien für die Häufigkeit verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen verteilen sich wie folgt:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Bevorzugter Begriff	Häufigkeitskategorie nach Infusionen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeit	Ausschlag	Selten
		Pruritus	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindelgefühl	Schwindelgefühl	Selten

## Überwachung nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung des Arzneimittels berichtet; die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt:

**Psychiatrische Erkrankungen:** Ruhelosigkeit

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** übermäßige Schweißproduktion (Hyperhidrose)

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Reaktion an der Injektionsstelle

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall von Überdosierung nach der Gabe von Protein C-Konzentraten gemeldet.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gruppe Antithrombotika; ATC Code: B01AD12

### Wirkmechanismus

Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges gerinnungshemmendes Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird. Es wird durch den Thrombin/Thrombomodulin-Komplex an der Endotheloberfläche in APC umgewandelt. APC ist eine Serinprotease mit starkem gerinnungshemmendem Effekt, insbesondere in Anwesenheit seines Cofaktors Protein S. Die Wirkung von APC beruht auf der Inaktivierung der aktivierte Faktoren V und VIII, wodurch die Bildung von Thrombin verhindert wird. APC wurden auch profibrinolytische Eigenschaften nachgewiesen.

Die intravenöse Verabreichung von CEPROTIN gewährleistet den unmittelbaren jedoch temporären Anstieg von Protein C-Plasmaspiegeln. Die Substitution von Protein C bei Patienten mit Protein C-Mangel ermöglicht die Kontrolle oder – bei prophylaktischer Anwendung – die Vorbeugung von thrombotischen Komplikationen.

### Klinische Wirksamkeit

Es wurde eine prospektive, multizentrische, offene, nicht-randomisierte, dreiteilige, klinische Phase-2/3-Studie bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Protein C-Konzentrat durchgeführt (Pilotstudie 400101). An dieser Studie nahmen 18 Personen mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel teil, definiert als Protein C-Aktivitätswert <20%, mit einem Durchschnittsalter von 5,8 Jahren (Bereich 0 bis 26 Jahre). In der Gruppe der Langzeitprophylaxe lag das mittlere Alter bei 2,8 Jahren (Spanne 0 bis 22 Jahre). Insgesamt 24 Episoden von Purpura fulminans (PF), Cumarin-induzierter Hautnekrose (CISN) und anderen vaskulären thromboembolischen Ereignissen wurden bei 11 Patienten mit CEPROTIN behandelt. Es wurden sieben Behandlungsverläufe der Kurzzeitprophylaxe vor einer Operation oder dem Beginn einer Antikoagulationstherapie und 8 Behandlungsverläufe der Langzeitprophylaxe

analysiert. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass CEPROTIN bei der Behandlung akuter thrombotischer Episoden wirksam ist, und sprechen für den Einsatz von CEPROTIN sowohl zur Kurzzeit- als auch zur Langzeitprophylaxe von Thrombosen.

Weitere Erfahrung mit CEPROTIN umfasst Fallberichte und eine klinische Studie von insgesamt 69 pädiatrischen Patienten mit erworbenem Protein C-Mangel. Es handelt sich dabei um die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie in der Indikation ererbter Protein C-Mangel aufgrund einer Meningokokken-Sepsis (IMAG 112). Diese Berichte weisen auf eine gute Verträglichkeit von CEPROTIN bei Kindern und Säuglingen hin.

Die Dosierungen in o.a. Studien mit insgesamt 87 Patienten zeigen, dass die für Erwachsene geltende Dosierungsrichtlinie auch für Neugeborene und pädiatrische Patienten gültig ist.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

21 asymptomatische Personen mit homozygotem oder doppelt heterozygotem Protein C-Mangel wurden für pharmakokinetische Daten untersucht. Die Plasma-Aktivität von Protein C wurde mittels eines chromogenen Testsystems bestimmt. Die individuelle Halbwertszeit lag zwischen 4,4 und 15,8 Stunden im Kompartiment-Model sowie 4,9 und 14,7 Stunden bei der Nicht-Kompartiment-Methode. Die individuelle zunehmende Recovery lag zwischen 0,50 und 1,76 [(I.E./dl)/(I.I./kg)]. Die Patienten unterschieden sich signifikant in Alter, Körpergewicht und Plasmavolumen.

Bei Patienten mit akuten thrombotischen Erkrankungen kann sowohl der zunehmende Anstieg des Protein C-Plasmaspiegels als auch die Halbwertszeit erheblich vermindert sein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das im CEPROTIN enthaltene Protein C stellt einen normalen Bestandteil des menschlichen Plasmas dar und wirkt wie endogenes Protein C. Tierexperimentelle Studien zum tumorigen und mutagenen Potential wurden – insbesondere, da es sich hierbei um heterologe Empfänger handelt – nicht als notwendig angesehen.

Toxizitätsstudien nach einmaliger Anwendung zeigten, dass selbst Dosen, die ein mehrfaches der für die Anwendung am Menschen empfohlenen Dosis pro kg Körpergewicht (10 x) ausmachten, bei Nagetieren keine toxischen Wirkungen zur Folge hatten.

Im Ames-Test hat sich CEPROTIN als nicht mutagen erwiesen.

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe wurden nicht durchgeführt, da diese aus Erfahrung mit anderen Blutgerinnungspräparaten nur von eingeschränktem Wert sind. Die Unterschiede zwischen der Empfängerspezies und menschlichem Protein C würden unverzüglich zu einer Immunantwort mit Antikörperbildung führen.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pulver:

Humanalbumin  
Trinatriumcitrat-Dihydrat  
Natriumchlorid

## Lösungsmittel:

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

500 IE und 1.000 IE: Das CEPROTIN Pulver befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas entweder der hydrolytischen Klasse I (500 IE) oder der hydrolytischen Klasse II (1.000 IE). Das Lösungsmittel befindet sich in Durchstechflaschen aus neutralem Glas der hydrolytischen Klasse I. Beide Behältnisse sind mit Butylgummistopfen verschlossen.

Jede Packung enthält darüber hinaus:

- 1 Transfernadel
- 1 Filternadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Das in lyophilisierter Form vorliegende CEPROTIN-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung wird unter Verwendung der sterilen Transfernadel in dem mitgelieferten Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Die Durchstechflasche wird bis zum vollständigen Auflösen des Pulvers unter leichtem Drehen geschwenkt. Nach Rekonstitution ist die Lösung farblos bis leicht gelb und klar bis leicht opaleszent und im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Die Lösung wird durch eine sterile Filternadel in die sterile Einwegspritze aufgezogen. Eine eigene, ungebrauchte Filternadel muss zum Aufziehen einer jeden Durchstechflasche gebrauchsfertigen CEPROTINs verwendet werden. Falls Schwebeteilchen in der Lösung sichtbar sind, ist diese zu verwerfen.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte unverzüglich intravenös injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/01/190/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2001  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Takeda Manufacturing Austria AG  
Benatzkygasse 2-6  
1221 Wien  
Österreich

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

• **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CEPROTIN 500 I.E.

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Humanes Protein C

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält nach vorschriftsmäßiger Rekonstitution 100 I.E. humanes Protein C pro ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Humanalbumin, Trinatriumcitrat-Dihydrat und Natriumchlorid

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Inhalt:

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Transfernadel und eine Filternadel

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/190/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ceprotin 500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****PRIMÄRVERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CEPROTIN 500 I.E.

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Humanes Protein C

i. v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Eine Durchstechflasche enthält nach vorschriftsmäßiger Rekonstitution 100 I.E. humanes Protein C pro ml.

**6. WEITERE ANGABEN**

**WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE**

5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**VERFALLDATUM**

verw. bis

**CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****ÄUSSERE UMHÜLLUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CEPROTIN 1.000 I.E.

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Humanes Protein C

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche enthält nach vorschriftsmäßiger Rekonstitution 100 I.E. humanes Protein C pro ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Humanalbumin, Trinatriumcitrat-Dihydrat und Natriumchlorid

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Inhalt:

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Transfernadel und eine Filternadel

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/190/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ceprotin 1.000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****PRIMÄRVERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

CEPROTIN 1.000 I.E.

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Humanes Protein C

i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Eine Durchstechflasche enthält nach vorschriftsmäßiger Rekonstitution 100 I.E. humanes Protein C pro ml.

**6. WEITERE ANGABEN**

**WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE**

10 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**VERFALLDATUM**

verw. bis

**CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **CEPROTIN 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung** Humanes Protein C

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist CEPROTIN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CEPROTIN beachten?
3. Wie ist CEPROTIN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CEPROTIN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist CEPROTIN und wofür wird es angewendet?**

CEPROTIN gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln die Antithrombotika genannt werden. Dieses Arzneimittel enthält Protein C, ein natürliches Protein, das in der Leber hergestellt wird und sich auch in Ihrem Blut befindet. Protein C spielt eine wichtige Rolle bei der Vorbeugung überschießender Gerinnung und verhindert so die Bildung von Blutgerinnseln in den Gefäßen, bzw. behandelt bereits bestehende.

CEPROTIN dient zur Behandlung und Vorbeugung von thrombotischen und hämorrhagischen Hautläsionen (Purpura fulminans genannt) bei Patienten mit schwerem angeborenem Protein C-Mangel. CEPROTIN kann auch zur Behandlung und Vorbeugung seltener Komplikationen eingesetzt werden, die bei der Verabreichung eines blutverdünnenden Arzneimittels namens Cumarin (einem sogenannten Antikoagulantium) auftreten und zu schweren Hautläsionen (Nekrosen) führen können. Darüber hinaus kann CEPROTIN zur Behandlung von Ereignissen mit Blutgerinnseln (Venenthrombosen) verwendet werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CEPROTIN beachten?**

##### **CEPROTIN darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen humanes Protein C oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels, einschließlich Mausprotein oder Heparin, sind.

Bei Auftreten lebensbedrohlicher thrombotischer Komplikationen wird Ihr Arzt entscheiden, ob er Sie mit CEPROTIN behandelt oder nicht.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie CEPROTIN anwenden. Besondere Vorsicht bei der Anwendung von CEPROTIN ist erforderlich, wenn allergische Symptome auftreten.

Allergische Symptome beinhalten Ausschlag, Juckreiz, Atemnot, Blutdruckabfall, Engegefühl in der Brust und Schocksymptome. Wenn solche Symptome während der Verabreichung von CEPROTIN auftreten, ist die Injektion zu unterbrechen. Derartige Reaktionen können auf eine allergische Reaktion auf einen der Inhaltsstoffe, Mausprotein oder Heparin hinweisen. Infolge des Herstellungsprozesses können Spuren von Heparin und/oder Mausprotein vorhanden sein. Wenn solche Reaktionen auftreten, wird Ihr Arzt über eine angemessene Behandlung entscheiden.

Bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel kann es bei der Anwendung des Präparats zur Bildung von Antikörpern gegen Protein C kommen. Diese können Protein C hemmen und dadurch die Wirkung des Präparats vermindern. Dies wurde jedoch bislang noch in keiner klinischen Studie beobachtet.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen durchgeführt, um einer Übertragung von infektiösen Erregern vorzubeugen. Diese beinhalten eine sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender – um sicherzustellen, dass diejenigen ausgeschlossen werden, bei denen ein Infektionsrisiko besteht – sowie die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasma pools auf Anzeichen eines Virus oder einer Infektion. Die Hersteller solcher Produkte führen während der Verarbeitung von Blut oder Plasma auch Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren durch. Trotzdem kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut bzw. Plasma hergestellt werden, das Risiko von Infektionskrankheiten durch Übertragung von infektiösen Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die oben angeführten Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV – das Virus, das AIDS verursacht), das Hepatitis B- und das Hepatitis C-Virus sowie für das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können bei manchen nicht-umhüllten Viren wie z. B. Parvovirus B19 nur eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder bestimmten Anämieformen (z. B. Sichelzellanämie oder hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Erhalten Sie regelmäßig/wiederholt aus menschlichem Plasma hergestelltes Protein C, kann Ihr Arzt eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfehlen.

### **Anwendung von CEPROTIN zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bislang sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt geworden. Trotzdem sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie auf eine Behandlung mit oralen Antikoagulantien umgestellt werden, muss die Behandlung mit CEPROTIN so lange fortgesetzt werden, bis eine stabile Blutgerinnungshemmung erreicht ist.

### **Anwendung von CEPROTIN zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nicht zutreffend.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob CEPROTIN während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden kann.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CEPROTIN hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

## **CEPROTIN enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 22,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie ist CEPROTIN anzuwenden?**

CEPROTIN dient zur intravenösen Anwendung (Infusion in eine Vene). Es sollte unter Aufsicht eines in der Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktoren/-inhibitoren erfahrenen Arztes und unter Überwachung der Protein C-Aktivität verabreicht werden. Die Dosierung hängt von Ihrer körperlichen Verfassung und Ihrem Körpergewicht ab.

#### **Dosierung**

Dosierung, Häufigkeit und Dauer der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad des Protein C-Mangels sowie dem klinischen Zustand und den Ergebnissen der Protein C-Plasmaspiegelbestimmungen des Patienten. Sie sollten auf die klinische Wirksamkeit und die Laborergebnisse abgestimmt sein und für jeden Einzelnen individuell bestimmt werden.

#### Behandlung akuter Episoden und Kurzzeitprophylaxe

Anfänglich sollte eine Protein C-Aktivität von 100 % (1 I.E./ml) angestrebt und für die Dauer der Behandlung bei über 25 % beibehalten werden.

Als Initialdosis sollten 60–80 I.E./kg verabreicht werden. Zur Bestimmung Ihres Protein C-Plasmaspiegels wird Ihr Arzt über die Zeit mehrere Blutentnahmen durchführen.

Vor und während der Behandlung mit CEPROTIN wird die Bestimmung des Protein C-Plasmaspiegels des Patienten mittels Messung der Protein C-Aktivität unter Verwendung chromogener Substrate empfohlen.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Laborbestimmung der Protein C-Aktivität ab. Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses, sollte die Protein C-Aktivität bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2x täglich, und stets unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Es ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von CEPROTIN in bestimmten klinischen Situationen, wie z. B. bei akuter Thrombose mit Purpura fulminans und Hautnekrose, stark verkürzt sein kann.

Bei einem zufriedenstellenden Ansprechen auf die CEPROTIN-Injektion kann die Dosierung allmählich auf eine Verabreichung alle 12 Stunden verringert werden, unter Sicherstellung einer Protein C-Aktivität mit Minimalspiegeln über 25 %.

Wenn Sie CEPROTIN prophylaktisch erhalten, können bei erhöhtem Thromboserisiko (wie z. B. bei Infektionen, Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen) höhere Minimalspiegel im Blut angezeigt sein.

#### Langzeitprophylaxe

Für die Langzeitprophylaxe sollte eine Dosis von 45 bis 60 I.E./kg alle 12 Stunden verabreicht werden. Die Protein C-Aktivität sollte gemessen werden, um Minimalspiegel von 25 % oder höher sicherzustellen.

In Ausnahmefällen konnten bei Patienten ohne intravenösen Zugang mit einer subkutanen Infusion von 250 – 350 I.E./kg therapeutische Protein C-Plasmaspiegel erreicht werden.

Wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, damit er Ihre Behandlung entsprechend einstellen kann.

#### **Kombinationstherapie:**

Bei einer Umstellung auf eine Dauerprophylaxe mit oralen Antikoagulantien darf die CEPROTIN-Substitution erst dann abgesetzt werden, wenn eine stabile Antikoagulation erreicht wurde (siehe wichtige Informationen über bestimmte Bestandteile von CEPROTIN).

Zu Beginn einer Kombinationstherapie mit Antikoagulantien (insbesondere Vitamin-K-Antagonisten) und Protein C sollte vor Beginn der Antikoagulationstherapie eine stabile Protein C-Aktivität über 0,25 I.E./ml erreicht sein. Eine sorgfältige Überwachung des INR-Werts (international normalized ratio) wird empfohlen. Bei der Kombination von Protein C-Konzentrat und Antikoagulantien sollte der Minimalspiegel von Protein C bei 10 % oder mehr liegen.

Bei Vorliegen einer APC-Resistenz, die derzeit einen Thromboembolie-Risikofaktor von bis zu 5% in der europäischen Bevölkerung hat, muss Ihr Arzt die Behandlung entsprechend einstellen.

#### **Art der Anwendung**

Nach Auflösen des CEPROTIN-Pulvers in sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke wird Ihnen die Injektionslösung mittels intravenöser Injektion verabreicht. Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von CEPROTIN Name und Chargennummer des Produktes dokumentiert werden, um die Charge rückverfolgen zu können.

Das in lyophilisierter Form vorliegende CEPROTIN-Pulver wird unter Verwendung der sterilen Transfernadel in dem bereitgestellten Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Das Fläschchen wird bis zum vollständigen Auflösen des Pulvers mit leichten Drehbewegungen geschwenkt.

Nachdem das Lyophilisat vollständig gelöst ist, wird die Lösung durch eine sterile Filternadel in die sterile Einwegspritze aufgezogen. Zum Aufziehen jedes Fläschchens gelösten CEPROTINs ist eine neue Filternadel zu verwenden. Falls Schwebeteilchen in der Lösung sichtbar sind, ist diese zu verwerfen.

Das gelöste Produkt ist sofort mittels intravenöser Injektion zu verabreichen.

CEPROTIN sollte mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml pro Minute verabreicht werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 10 kg sollte eine Injektionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/kg/min nicht überschritten werden.

Nicht verwendetes gelöstes Produkt, leere Glasfläschchen und verwendete Nadeln oder Einwegspritzen sind ordnungsgemäß zu entsorgen.

Dosierungsintervalle und Behandlungsdauer sind von dem Schweregrad Ihres Protein C-Mangels, den Ergebnissen der Protein C-Plasmaspiegelbestimmungen sowie der Lokalisation und dem Ausmaß der Thrombose abhängig.

Bei akuten Thrombosen kann CEPROTIN alle 6 Stunden verabreicht werden; mit abnehmender Tendenz zur Thrombosebildung kann das Intervall verlängert werden.

## **Wenn Sie eine größere Menge von CEPROTIN angewendet haben, als Sie sollten**

Bitte befolgen Sie hinsichtlich Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung die Anweisungen Ihres Arztes. Wenn Sie eine größere Menge von CEPROTIN angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie bitte schnellstmöglich Ihren Arzt.

## **Wenn Sie die Anwendung von CEPROTIN vergessen haben**

Nicht zutreffend.

## **Wenn Sie die Anwendung von CEPROTIN abbrechen**

Beenden Sie die Behandlung mit CEPROTIN nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen können nach der Verabreichung von CEPROTIN auftreten:

- Wie bei jedem durch intravenöse Infusion verabreichten Produkt können allergische Reaktionen inklusive schwerer, potentiell lebensbedrohlicher Reaktionen (Anaphylaxie) auftreten. Achten Sie auf frühe Zeichen allergischer Reaktionen wie Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung bzw. -ausschlag, Nesselsucht (Quaddeln), Atemnot, Übelkeit, Kopfschmerzen, Lethargie, Blutdruckabfall sowie Engegefühl in der Brust.
- Die folgenden Nebenwirkungen wurden selten während klinischer Studien beobachtet (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen): Juckreiz (Pruritus), Ausschlag und Schwindelgefühl.
- Im Rahmen der Produktüberwachung nach Markteinführung wurde über Ruhelosigkeit, übermäßige Schweißausbrüche sowie Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle berichtet.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist CEPROTIN aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die rekonstituierte Lösung sollte unmittelbar verbraucht werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was CEPROTIN enthält**

Pulver:

- Der Wirkstoff ist humanes Protein C.
- Die sonstigen Bestandteile sind Humanalbumin, Trinatriumcitrat-Dihydrat und Natriumchlorid. Als Lösungsmittel wird sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke eingesetzt.

### **Wie CEPROTIN aussieht und Inhalt der Packung**

CEPROTIN wird als Pulver und Lösungsmittel geliefert und ist ein weißes oder cremefarbenes Pulver bzw. eine weiße oder cremefarbene kompakte Trockensubstanz. Nach der Rekonstitution ist die Lösung farblos bis schwach gelblich und klar oder leicht opaleszent sowie im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Jede Packung enthält eine Transfernadel und eine Filternadel.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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

#### **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

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

**Ελλάδα**  
Takeda ΕΛΛΑΣ 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

**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

**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

**Polška**  
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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **CEPROTIN 1.000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung** Humanes Protein C

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist CEPROTIN und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CEPROTIN beachten?
3. Wie ist CEPROTIN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CEPROTIN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist CEPROTIN und wofür wird es angewendet?**

CEPROTIN gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln die Antithrombotika genannt werden. Dieses Arzneimittel enthält Protein C, ein natürliches Protein, das in der Leber hergestellt wird und sich auch in Ihrem Blut befindet. Protein C spielt eine wichtige Rolle bei der Vorbeugung überschießender Gerinnung und verhindert so die Bildung von Blutgerinnseln in den Gefäßen bzw. behandelt bereits bestehende.

CEPROTIN dient zur Behandlung und Vorbeugung von thrombotischen und hämorrhagischen Hautläsionen (Purpura fulminans genannt) bei Patienten mit schwerem angeborenem Protein C-Mangel. CEPROTIN kann auch zur Behandlung und Vorbeugung seltener Komplikationen eingesetzt werden, die bei der Verabreichung eines blutverdünnenden Arzneimittels namens Cumarin (einem sogenannten Antikoagulantium) auftreten und zu schweren Hautläsionen (Nekrosen) führen können. Darüber hinaus kann CEPROTIN zur Behandlung von Ereignissen mit Blutgerinnseln (Venenthrombosen) verwendet werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CEPROTIN beachten?**

##### **CEPROTIN darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen humanes Protein C oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels, einschließlich Mausprotein oder Heparin, sind.

Bei Auftreten lebensbedrohlicher thrombotischer Komplikationen wird Ihr Arzt entscheiden, ob er Sie mit CEPROTIN behandelt oder nicht.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie CEPROTIN anwenden. Besondere Vorsicht bei der Anwendung von CEPROTIN ist erforderlich, wenn allergische Symptome auftreten.

Allergische Symptome beinhalten Ausschlag, Juckreiz, Atemnot, Blutdruckabfall, Engegefühl in der Brust und Schocksymptome. Wenn solche Symptome während der Verabreichung von CEPROTIN auftreten, ist die Injektion zu unterbrechen. Derartige Reaktionen können auf eine allergische Reaktion auf einen der Inhaltsstoffe, Mausprotein oder Heparin hinweisen. Infolge des Herstellungsprozesses können Spuren von Heparin und/oder Mausprotein vorhanden sein. Wenn solche Reaktionen auftreten, wird Ihr Arzt über eine angemessene Behandlung entscheiden.

Bei Patienten mit schwerem kongenitalem Protein C-Mangel kann es bei der Anwendung des Präparats zur Bildung von Antikörpern gegen Protein C kommen. Diese können Protein C hemmen und dadurch die Wirkung des Präparats vermindern. Dies wurde jedoch bislang noch in keiner klinischen Studie beobachtet.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma werden bestimmte Maßnahmen durchgeführt, um einer Übertragung von infektiösen Erregern vorzubeugen. Diese beinhalten eine sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender – um sicherzustellen, dass diejenigen ausgeschlossen werden, bei denen ein Infektionsrisiko besteht – sowie die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasma pools auf Anzeichen eines Virus oder einer Infektion. Die Hersteller solcher Produkte führen, während der Verarbeitung von Blut oder Plasma auch Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren durch. Trotzdem kann bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut bzw. Plasma hergestellt werden, das Risiko von Infektionskrankheiten durch Übertragung von infektiösen Erregern – auch bislang unbekannter Natur – nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die oben angeführten Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV – das Virus, das AIDS verursacht), das Hepatitis B- und das Hepatitis C-Virus sowie für das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können bei manchen nicht-umhüllten Viren wie z. B. Parvovirus B19 eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19-Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder bestimmten Anämieformen (z. B. Sichelzellanämie oder hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Erhalten Sie regelmäßig/wiederholt aus menschlichem Plasma hergestelltes Protein C, kann Ihr Arzt eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfehlen.

### **Anwendung von CEPROTIN zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bislang sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt geworden. Trotzdem sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie auf eine Behandlung mit oralen Antikoagulantien umgestellt werden, muss die Behandlung mit CEPROTIN so lange fortgesetzt werden, bis eine stabile Blutgerinnungshemmung erreicht ist.

### **Anwendung von CEPROTIN zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nicht zutreffend.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob CEPROTIN während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden kann.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CEPROTIN hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen.

## **CEPROTIN enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 44,9 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 2,2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie ist CEPROTIN anzuwenden?**

CEPROTIN dient zur intravenösen Anwendung (Infusion in eine Vene). Es sollte unter Aufsicht eines in der Substitutionstherapie mit Blutgerinnungsfaktoren/-inhibitoren erfahrenen Arztes und unter Überwachung der Protein C-Aktivität verabreicht werden. Die Dosierung hängt von Ihrer körperlichen Verfassung und Ihrem Körpergewicht ab.

#### **Dosierung**

Dosierung, Häufigkeit und Dauer der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad des Protein C-Mangels sowie dem klinischen Zustand und den Ergebnissen der Protein C-Plasmaspiegelbestimmungen des Patienten. Sie sollten auf die klinische Wirksamkeit und die Laborergebnisse abgestimmt sein und für jeden Einzelnen individuell bestimmt werden.

#### Behandlung akuter Episoden und Kurzzeitprophylaxe

Anfänglich sollte eine Protein C-Aktivität von 100 % (1 I.E./ml) angestrebt und für die Dauer der Behandlung bei über 25 % beibehalten werden.

Als Initialdosis sollten 60–80 I.E./kg verabreicht werden. Zur Bestimmung Ihres Protein C-Plasmaspiegels wird Ihr Arzt über die Zeit mehrere Blutentnahmen durchführen.

Vor und während der Behandlung mit CEPROTIN wird die Bestimmung des Protein C-Plasmaspiegels des Patienten mittels Messung der Protein C-Aktivität unter Verwendung chromogener Substrate empfohlen.

Die Dosierung hängt von den Ergebnissen der Laborbestimmung der Protein C-Aktivität ab. Im Falle eines akuten thrombotischen Ereignisses sollte die Protein C-Aktivität bis zur Stabilisierung des Patienten alle 6 Stunden, danach 2x täglich, und stets unmittelbar vor der nächsten Injektion bestimmt werden. Es ist zu beachten, dass die Halbwertszeit von CEPROTIN in bestimmten klinischen Situationen, wie z. B. bei akuter Thrombose mit Purpura fulminans und Hautnekrose, stark verkürzt sein kann.

Bei einem zufriedenstellenden Ansprechen auf die CEPROTIN-Injektion kann die Dosierung allmählich auf eine Verabreichung alle 12 Stunden verringert werden, unter Sicherstellung einer Protein C-Aktivität mit Minimalspiegeln über 25 %.

Wenn Sie CEPROTIN prophylaktisch erhalten, können bei erhöhtem Thromboserisiko (wie z. B. bei Infektionen, Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen) höhere Minimalspiegel im Blut angezeigt sein.

#### Langzeitprophylaxe

Für die Langzeitprophylaxe sollte eine Dosis von 45 bis 60 I.E./kg alle 12 Stunden verabreicht werden. Die Protein C-Aktivität sollte gemessen werden, um Minimalspiegel von 25 % oder höher sicherzustellen.

In Ausnahmefällen konnten bei Patienten ohne intravenösen Zugang mit einer subkutanen Infusion von 250 – 350 I.E./kg therapeutische Protein C-Plasmaspiegel erreicht werden.

Wenn Sie an einer Nieren- und/oder Lebererkrankung leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, damit er Ihre Behandlung entsprechend einstellen kann.

#### Kombinationstherapie

Bei Umstellung auf eine Dauerprophylaxe mit oralen Antikoagulantien, darf die CEPROTIN-Substitution erst dann abgesetzt werden wenn eine stabile Antikoagulation erreicht wurde (siehe wichtige Informationen über bestimmte Bestandteile von CEPROTIN).

Zu Beginn einer Kombinationstherapie mit Antikoagulantien (insbesondere Vitamin-K-Antagonisten) und Protein C sollte vor Beginn der Antikoagulationstherapie eine stabile Protein C-Aktivität über 0,25 I.E./ml erreicht sein. Eine sorgfältige Überwachung des INR-Werts (international normalized ratio) wird empfohlen. Bei der Kombination von Protein C-Konzentrat und Antikoagulantien sollte der Minimalspiegel von Protein C bei 10 % oder mehr liegen.

Bei Vorliegen einer APC-Resistenz, die derzeit einen Thromboembolie-Risikofaktor von bis zu 5% in der europäischen Bevölkerung hat, muss Ihr Arzt die Behandlung entsprechend einstellen.

#### **Art der Anwendung**

Nach Auflösen des CEPROTIN-Pulvers in sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke wird Ihnen die Injektionslösung mittels intravenöser Injektion verabreicht. Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von CEPROTIN Name und Chargennummer des Produktes dokumentiert werden, um die Charge rückverfolgen zu können.

Das in lyophilisierter Form vorliegende CEPROTIN-Pulver wird unter Verwendung der sterilen Transfernadel in dem bereitgestellten Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) gelöst. Das Fläschchen wird bis zum vollständigen Auflösen des Pulvers mit leichten Drehbewegungen geschwenkt.

Nachdem das Lyophilisat vollständig gelöst ist, wird die Lösung durch eine sterile Filternadel in die sterile Einwegspritze aufgezogen. Zum Aufziehen jedes Fläschchens gelösten CEPROTINs ist eine neue Filternadel zu verwenden. Falls Schwebeteilchen in der Lösung sichtbar sind, ist diese zu verwerfen.

Das gelöste Produkt ist sofort mittels intravenöser Injektion zu verabreichen.

CEPROTIN sollte mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml pro Minute verabreicht werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 10 kg sollte eine Injektionsgeschwindigkeit von 0,2 ml/kg/min nicht überschritten werden.

Nicht verwendetes gelöstes Produkt, leere Glasfläschchen und verwendete Nadeln oder Einwegspritzen sind ordnungsgemäß zu entsorgen.

Dosierungsintervalle und Behandlungsdauer sind von dem Schweregrad Ihres Protein C-Mangels, den Ergebnissen der Protein C-Plasmaspiegelbestimmungen sowie der Lokalisation und dem Ausmaß der Thrombose abhängig.

Bei akuten Thrombosen kann CEPROTIN alle 6 Stunden verabreicht werden; mit abnehmender Tendenz zur Thrombosebildung kann das Intervall verlängert werden.

## **Wenn Sie eine größere Menge von CEPROTIN angewendet haben, als Sie sollten:**

Bitte befolgen Sie hinsichtlich Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung die Anweisungen Ihres Arztes. Wenn Sie eine größere Menge von CEPROTIN angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie bitte schnellstmöglich Ihren Arzt.

## **Wenn Sie die Anwendung von CEPROTIN vergessen haben**

Nicht zutreffend.

## **Wenn Sie die Anwendung von CEPROTIN abbrechen**

Beenden Sie die Behandlung mit CEPROTIN nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen können nach der Verabreichung von CEPROTIN auftreten:

- Wie bei jedem durch intravenöse Infusion verabreichten Produkt können allergische Reaktionen inklusive schwerer, potentiell lebensbedrohlicher Reaktionen (Anaphylaxie) auftreten. Achten Sie auf frühe Zeichen allergischer Reaktionen wie Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung bzw. -ausschlag, Nesselsucht (Quaddeln), Atemnot, Übelkeit, Kopfschmerzen, Lethargie, Blutdruckabfall sowie Engegefühl in der Brust.
- Die folgenden Nebenwirkungen wurden selten während klinischer Studien beobachtet (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen): Juckreiz (Pruritus), Ausschlag und Schwindelgefühl.
- Im Rahmen der Produktüberwachung nach Markteinführung wurde über Ruhelosigkeit, übermäßige Schweißausbrüche sowie Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle berichtet.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist CEPROTIN aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die rekonstituierte Lösung sollte unmittelbar verbraucht werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was CEPROTIN enthält**

Pulver:

- Der Wirkstoff ist humanes Protein C.
- Die sonstigen Bestandteile sind Humanalbumin, Trinatriumcitrat-Dihydrat und Natriumchlorid. Als Lösungsmittel wird sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke eingesetzt.

### **Wie CEPROTIN aussieht und Inhalt der Packung**

CEPROTIN wird als Pulver und Lösungsmittel geliefert und ist ein weißes oder cremefarbenes Pulver bzw. eine weiße oder cremefarbene kompakte Trockensubstanz. Nach der Rekonstitution ist die Lösung farblos bis schwach gelblich und klar oder leicht opaleszent sowie im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Jede Packung enthält eine Transfernadel und eine Filternadel.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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

#### **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

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

**Ελλάδα**  
Takeda ΕΛΛΑΣ 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

**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

**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

**Polška**  
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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.