

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEPROTIN 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Протеин С (*Protein C*) от човешка плазма, пречистен с миши моноклонални антитела. SEPROTIN 500 IU* се предлага под формата на прахообразно вещество, като номиналното съдържание на 1 флакон е 500 IU. Продуктът, получен след разтваряне в 5 ml стерилна вода за инжекции, съдържа приблизително 100 IU/ml човешки протеин С.

Активността (IU) се определя по метод с хромогенен субстрат съгласно Международен Стандарт на Световната здравна организация (СЗО).

*Една международна единица (IU) протеин С съответства на активността на протеин С в 1 ml нормална човешка плазма, определена амидолитично.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 22,5 mg натрий на флакон.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Човешки протеин С, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Лиофилизирана бяла или кремава на цвят прахообразна субстанция или трошливо твърдо вещество. След разтваряне разтворът има стойност на рН между 6,7 и 7,3 и осмолалитет, не по-нисък от 240 mosmol/kg,

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SEPROTIN е показан за профилактика и лечение на purpura fulminans, индуцирана от кумарин некроза на кожата и венозни тромботични събития при пациенти с тежка вродена форма на дефицит на протеин С.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с SEPROTIN трябва да започне под контрол на лекар с опит в провеждането на заместителна терапия с фактори на кръвосъсирването/инхибитори и при наличие на условия, позволяващи проследяване на активността на протеин С.

Дозировка

Дозата се определя индивидуално за всеки пациент въз основа на резултатите от лабораторни изследвания.

Лечение на остри епизоди и краткосрочно профилактично приложение (включително при инвазивни процедури)

В началото на лечението трябва да се достигне до 100% (1 IU/ml) активност на протеин С, като до края на лечението активността трябва да се поддържа в стойности над 25%.

Препоръчва се начална доза от 60 до 80 IU/kg за определяне на времето на възстановяване и на полуелиминирание. Препоръчва се определянето на нивото на протеин С в плазмата на пациентите преди и по време на лечението с CEPROTIN по метод, основаващ се на хромогенни субстрати.

Дозировката трябва да се определи въз основа на резултатите от лабораторното изследване на активността на протеин С. В случай на остра тромбоза тези изследвания трябва да се провеждат на всеки 6 часа до стабилизиране на състоянието на пациента, а след това – два пъти дневно, и винаги – непосредствено преди поставяне на поредната инжекция. Не бива да се забравя, че времето на полуелиминирание на протеин С може драстично да се скъси при определени клинични състояния, като например остра тромбоза, съпроводена с ригрига fulminans и кожна некроза.

Ако отговорът към инжектирането на CEPROTIN е задоволителен (измерен чрез хромогенни анализи), дозировката може постепенно да се намали до прилагане на 12-часа, като се осигурява най-ниска активност на протеин С > 25% (> 0,25 IU/ml).

При пациенти, лекувани по време на острата фаза на заболяването им, може да се наблюдава по-слабо повишаване на активността на протеин С. Големите индивидуални различия в повлияването с CEPROTIN налагат редовно да се проследяват ефектите му върху параметрите на кръвосъсирване.

При пациентите на профилактично лечение с протеин С може да са необходими по-високи най-ниски стойности на дневни нива в случаи на повишен риск от тромбоза (като например инфекции, травми или хирургични операции).

Дългосрочна профилактика

За дългосрочно профилактично лечение дозата трябва да бъде от 45 до 60 IU/kg на всеки 12 часа. Активността на протеин С трябва да се измерва, за да се осигурят най-ниски дневни нива от 25% или повече (вж. точка 5.1). Дозата или честотата на инфузиите трябва да се адаптират по съответния начин.

В редки и изключителни случаи субкутанната инфузия на 250-350 IU/kg може да причини продуциране на терапевтични плазмени нива на протеин С при пациенти, при които няма венозен достъп.

Комбинирано лечение

Когато пациентът премине на пълна профилактика с перорални антикоагуланти, заместителната терапия с протеин С може да се прекрати само след достигане на стабилна антикоагулация (вж. точка 4.5). Освен това в периода на започване на лечение с перорални антикоагуланти се препоръчва да се започне с ниска доза, която постепенно да се увеличи до достигане на желаната доза, а не да се приложи стандартната насищаща доза.

При започване на комбинирано лечение с антикоагуланти (особено антагонисти на витамин К) и протеин С трябва да се поддържат стабилни нива на активност на протеин С над 0,25 IU/ml (хромогенно) преди започване на антикоагулацията. Препоръчва се внимателно следене на международното нормализирано отношение (INR). При комбиниране на протеин С концентрат и антикоагуланти се препоръчва да се поддържа минимална стойност на дневните нива на протеин С около 10% или повече.

Специални популации

Педиатрична популация

Въз основа на ограничен клиничен опит при деца от съобщения и проучвания, включващи

83 пациента, се счита, че указанията за дозиране при възрастни са приложими при пациенти от неонатална и педиатрична популация (вж. точка 5.1).

Резистентност към активиран протеин С (APC)

При пациенти с **комбинирана** вродена тежка форма на дефицит на протеин С, **придружена с** резистентност към APC, данните в подкрепа на безопасността и ефикасността на CEPROTIN са ограничени.

Нарушена бъбречна и/или чернодробна функция

Безопасността и ефикасността на CEPROTIN при пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция не са установени. Пациентите, които имат някое от тези състояния трябва да бъдат наблюдавани по-внимателно.

Начин на приложение

CEPROTIN се прилага като интравенозна инжекция след разтваряне на прахообразната субстанция със стерилна вода за инжекции.

CEPROTIN се прилага с максимална скорост на инжектиране от 2 ml на минута, освен в случаите на приложение на деца с телесно тегло под 10 kg, при които скоростта на приложение не трябва да надвишава 0,2 ml/kg/min.

Подобно на останалите белтъчни продукти за интравенозно прилагане, и тук са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност. В случаи на поява на остри, животозастрашаващи алергични симптоми прилагането трябва да се провежда на места с непосредствен достъп до апаратура за реанимация и поддържане на живота.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към миши белтъци, или към хепарин, с изключение на случаи на животозастрашаващи тромботични усложнения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

Тъй като не може да се изключи риск от алергичен тип реакция на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат уведомени за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, включващи копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задъхване, хипотония и анафилаксия. При поява на такива симптоми лекарят трябва да бъде информиран. Препоръчва се веднага да се прекрати прилагането на продукта.

В случаи на шок лечението на шока трябва да бъде съобразено със съвременните медицински стандарти.

Инхибитори

Когато препаратът се използва при пациенти с тежък вроден дефицит на протеин С, може да се развият протеин С инхибиращи антитела.

Трансмисивни агенти

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, възникващи в резултат от използване на медицински продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, скрининг на отделните дарявания и на сборната плазма за специфични маркери за инфекция и включването на ефективни производствени етапи за вирусно инактивиране/премахване. Въпреки това, когато се прилагат продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността от предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася както за неизвестни или новопоявили се вируси, така и за други патогени.

Приема се, че прилаганите мерки са ефикасни срещу вируси с липидна обвивка, като например HIV, HBV и HCV, както и срещу вируси без липидна обвивка, като например HAV.

Прилаганите мерки може да имат ограничена ефикасност спрямо вируси без липидна обвивка, като например парвовирусът B19. Инфекциите, причинявани от парвовирус B19, може да протекат тежко при бременни (инфекции на плода) и при лица с имунен дефицит или повишена еритропоеза (например хемолитична анемия).

При пациенти, при които редовно/многократно се прилагат продукти с протеин С, получени от човешка плазма, трябва да се препоръчват подходящи ваксинации (хепатит А и В).

Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ)

SEPROTIN може да съдържа следи от хепарин. Може да се наблюдават алергични реакции, предизвикани от хепарин, които да причинят рязко намаляване на броя на тромбоцитите (ХИТ). При пациенти, развили ХИТ, могат да се появят симптоми като: тромбоза на артериите и вените, дисеминирана вътресъдова коагулация (ДИК Синдром), пурпура, петехии и кръвене от стомашно-чревния тракт (мелена). При съмнение за ХИТ трябва незабавно да се определи броят на тромбоцитите и при необходимост – да се прекрати лечението с SEPROTIN. Откриването на ХИТ е затруднено и поради факта, че при някои пациенти в остра фаза на тежката вродена форма на дефицит на протеин С някои от симптомите може вече да са налице. В бъдеще пациентите, страдащи от ХИТ, трябва да избягват лекарствени продукти, съдържащи хепарин.

Едновременно приложение с други антикоагуланти

В клиничния ни опит са наблюдавани няколко случая на кръвоизливи. Може би причината за тези случаи на кръвоизливи е била едновременното прилагане на антикоагуланти (като хепарин). Въпреки това не може напълно да се отрече, че приложението SEPROTIN е допринесъл за появата на тези случаи на кръвене.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 22,5 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 1,1% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия с други лекарствени продукти.

Взаимодействие с антагонисти на витамин К

При пациентите, започващи лечение с перорални антикоагуланти от групата на антагонистите на витамин К (напр. варфарин), може да настъпи преходно състояние на хиперкоагулация, преди ясно да се прояви желаният антикоагулантен ефект. Този преходен ефект може да се обясни с факта, че протеин С, който сам по себе си е витамин К-зависим плазмен протеин, има

по-кратък полуживот в сравнение с повечето витамин К-зависими протеини (напр. II, IX и X). Следователно в началото на лечението активността на протеин С спада по-бързо, отколкото активността на прокагулантните фактори. Поради това, ако пациентът преминава на перорални антикоагуланти, заместителната терапия с протеин С трябва да продължи до достигане на стабилна антикоагулация. Независимо че Варфарин-индуцирана кожна некроза може да се появи у всеки пациент в периода на започване на пероралното антикоагулантно лечение, този риск е особено висок при лицата, страдащи от вроден дефицит на протеин С (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Въпреки че CEPROTIN е използван за лечение на бременни с дефицит на протеин С, без при това да са възникнали опасности, безопасността му при приложение у човека не е доказана в условията на контролирани клинични изпитания. Освен това, липсва информация за преминаване на протеин С в кърмата. Ето защо ползата от прилагането на CEPROTIN по време на бременност и кърмене трябва да се преценява спрямо риска за майката и детето и той трябва да се използва само при необходимост.

За информация за инфекция с парвовирус В19 вижте точка 4.4.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CEPROTIN не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Подобно на други продукти за интравенозно приложение са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат уведомени за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност от бърз тип, включващи ангиоедема, парене и боцкане на мястото на инжектиране, втрисане, горещи вълни, обриви, пруритус, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, задъхване. Пациентите трябва да бъдат уведомени, че при поява на такива симптоми трябва незабавно да се свържат с лекаря си (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

В рамките на клиничните проучвания върху CEPROTIN се съобщава за общо 3 нетежки нежелани лекарствени реакции (НЛР) при 1 от 67 пациенти (обрив и пруритус (групиран като свръхчувствителност) и замаяност). Общо са направени 6 375 приложения на CEPROTIN.

Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Разпределението на НЛР е както следва:

Системо-органен клас	Нежелана реакци	Предпочитантермин	Категория за честота по инфузии
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Обрив	Редки
		Пруритус	Редки

Системо-органен клас	Нежелана реакци	Предпочитантермин	Категория за честота по инфузии
Нарушения на нервната система	Замаяност	Замаяност	Редки

Постмаркетингов опит

В постмаркетинговия период са наблюдавани следните НЛР и честотата на тези НЛР е неизвестна:

Психични нарушения: безпокойство

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хиперхидроза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: реакция в мястото на инжектиране

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране с CEPROTIN.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: група на антитромботиците, АТС код: B01AD12

Механизъм на действие

Протеин С е витамин К-зависим антикоагулантен гликопротеин, който се синтезира в черния дроб. Под действието на комплекса тромбин/тромбомодулин върху ендотелната повърхност той се превръща в APC. APC е серинова протеаза с мощен антикоагулантен ефект, особено в присъствието на неговия кофактор – протеин S. APC проявява ефекта си чрез деактивиране на активираните форми на фактори V и VIII, което води до намалено образуване на тромбин. Установено е също така, че APC има профибринолитични ефекти.

Интравенозното прилагане на CEPROTIN осигурява настъпващо веднага, но преходно повишаване на плазмените нива на протеин С. Чрез заместителното лечение с протеин С при пациенти с дефицит на протеин С се очаква да се овладеят или – при профилактична употреба – да се предотвратят тромботични усложнения у такива пациенти.

Клинична ефикасност

Завършено е многоцентрово, отворено, нерандомизирано клинично проучване от 3 части, фаза 2/3 при участници с тежък вроден дефицит на протеин С за оценка на ефикасността и безопасността на протеин С концентрат (основно проучване 400101). Това проучване включва 18 пациента с тежък вроден дефицит на протеин С, определен като ниво на активност на протеин С <20% и със средна възраст 5,8 години (диапазон от 0 до 26 години). В групата на дългосрочна профилактика средната възраст е 2,8 години (диапазон от 0 до 22 години). Общо 24 епизода на purpura fulminans (PF), индуцирана от кумарин кожна некроза (CISN) и други

съдови тромбоемболични събития са лекувани с CEPROTIN при 11 субекта. Анализирани са седем курса на краткосрочна профилактика преди операция или започване на антикоагулантна терапия и 8 курса на дългосрочна профилактика. Резултатите от това проучване показват, че CEPROTIN е ефикасен за лечение на остри тромботични епизоди и подкрепят употребата на CEPROTIN както за краткосрочно, така и за дългосрочно профилактично лечение на тромботични събития.

Има съобщения от отделни случаи за друг опит с CEPROTIN при клинично проучване на 69 педиатрични пациенти с придобит дефицит на протеин С. Проучването е рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано за определяне на доза при показание за придобит дефицит на протеин С, дължащ се на менингококов сепсис (IMAG 112). В съобщенията се споменава, че CEPROTIN се понася добре от деца и кърмачета.

Определянето на дозата при описаните по-горе проучвания включващи 87 пациенти показват, че указанията за дозиране при възрастни са приложими и при пациенти от неонатална и педиатрична популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оценка на фармакокинетичните данни е направена при 21 асимптоматични пациенти с хомозиготен или двойно-хетерозиготен тип на дефицит на протеин С. Плазмената активност на протеин С е определена чрез използване на хромогенния метод. Стойностите на времето на полуелиминиране при отделните лица са били от 4,4 до 15,8 часа при използване на компартиментен модел и от 4,9 до 14,7 часа при използване на некомпартиментен метод. Нарастващите стойности на индивидуалното възстановяване сред отделните лица варира от 0,50 до 1,76 [(IU/dL)/(IU/kg)]. Пациентите се различават значително по възраст, телесно тегло и плазмен обем.

При пациенти с остро тромботично заболяване може да се наблюдават съществено по-ниски стойности както за нарастването на плазмените нива на протеин С, така и за времето на полуелиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Съдържащият се в CEPROTIN протеин С е нормална съставка на човешка плазма и действа както ендогенния протеин С. Ето защо се приема, че не е необходимо изследването му за туморогенни и мутагенни ефекти, особено при хетероложни организми.

Изследвания върху еднократната токсична доза показват, че дори дози, които неколккратно (10 пъти) надвишават препоръчителната за хора доза на килограм телесно тегло, не водят до токсични ефекти при гризачи.

Установено е, че CEPROTIN няма мутагенно действие според теста на Ames.

Не са провеждани изследвания за токсичност при многократно прилагане, тъй като опитът от минали проучвания с препарати, действащи върху кръвосъсирването, показват, че те имат ограничено значение. Видовата разлика между реципиентите и човешкия протеин С неминуемо води до имунен отговор с образуване на антитела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Човешки албумин
Тринатриев цитрат дихидрат
Натриев хлорид

Разтворител

Стерилна вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години
Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (при температура от 2° C до 8° C).
Да не се замразява. Флаконът да се съхранява в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прахообразната субстанция CEPROTIN 500 IU и 1.000 IU се доставят във флакони от неутрално стъкло от хидролитичен клас I (500 IU) или хидролитичен клас II (1.000 IU).
Разтворителят се доставя във флакони от неутрално стъкло от хидролитичен клас I. Флаконите с продукта и с разтворителя са затворени със запушалки от бутилов каучук.

Всяка опаковка съдържа и:

- една трансферна игла
- една филтърна игла

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворете лиофилизирания CEPROTIN прах за разтвор за инжектиране с предоставения за целта разтворител (стерилна вода за инжекции), като използвате стерилната трансферна игла. Въртете леко флакона между дланите си до пълно разтваряне на прахообразното вещество. След разтваряне разтворът е безцветен до бледо жълтеникав и прозрачен до леко опалесцентен като напълно липсват видими частици.

След пълното разтваряне изтеглете разтвора със стерилната филтърна иглата в стерилна спринцовка за еднократна употреба. За всеки отделен флакон готов разтвор CEPROTIN

при изтегляне на разтвора трябва да се използва отделна неупотребявана стерилна филтърна игла. Ако в разтвора се виждат някакви частици, той трябва да се изхвърли.

Приготвеният разтвор трябва незабавно да бъде приложен чрез интравенозна инжекция.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/190/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 2001 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEPROTIN 1.000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Протеин С (Protein C) от човешка плазма, пречистен с миши моноклонални антитела. SEPROTIN 1.000 IU* се предлага под формата на прахообразно вещество, като номиналното съдържание на 1 флакон е 1.000 IU човешки протеин С. Продуктът, получен след разтваряне в 10 ml стерилна вода за инжекции, съдържа приблизително 100 IU/ml човешки протеин С.

Активността (IU) се определя по метод с хромогенен субстрат съгласно Международния Стандарт на Световната здравна организация (СЗО).

*Една международна единица (IU) протеин С съответства на активността на протеин С в 1 ml нормална човешка плазма, определена амидолитично.

Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 44,9 mg натрий на флакон.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Човешки протеин С, прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Лиофилизирана бяла или кремава на цвят прахообразна субстанция или трошливо твърдо вещество. След разтваряне разтворът има стойност на рН между 6,7 и 7,3 и осмолалитет, не по-нисък от 240 mosmol/kg,

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SEPROTIN е показан за профилактика и лечение на purpura fulminans, индуцирана от кумарин некроза на кожата и венозни тромботични събития при пациенти с тежка вродена форма на дефицит на протеин С.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с SEPROTIN трябва да започне под контрол на лекар с опит в провеждане на заместителна терапия с фактори на кръвосъсирването/инхибитори и при наличие на условия, позволяващи постоянно проследяване на активността на протеин С.

Дозировка

Дозата се определя индивидуално за всеки пациент въз основа на резултатите от лабораторни изследвания.

Лечение на остри епизоди и краткосрочно профилактично приложение (включително при инвазивни процедури)

В началото на лечението трябва да се достигне до 100% (1 IU/ml) активност на протеин С, като до края на лечението активността трябва да се поддържа в стойности над 25%.

Препоръчва се начална доза от 60 до 80 IU/kg за определяне на времето на възстановяване и на полуелиминиране. Препоръчва се определянето на нивото на протеин С в плазмата на пациентите преди и по време на лечението с CEPROTIN по метод, основаващ се на хромогенни субстрати.

Дозировката трябва да се определи въз основа на резултатите от лабораторното изследване на активността на протеин С. В случай на остра тромбоза тези изследвания трябва да се провеждат на всеки 6 часа до стабилизиране на състоянието на пациента, а след това – два пъти дневно, и винаги – непосредствено преди поставяне на поредната инжекция. Не бива да се забравя, че времето на полуелиминиране на протеин С може драстично да се скъси при определени клинични състояния, като например остра тромбоза, съпроводена с ригрига fulminans и кожна некроза.

Ако отговорът към инжектирането на CEPROTIN е задоволителен (измерен чрез хромогенни анализи), дозировката може постепенно да се намали до 12-часово дозиране, като се осигури най-ниска активност на протеин С $> 25\%$ ($> 0,25$ IU/ml).

При пациенти, лекувани по време на острата фаза на заболяването им, може да се наблюдава по-слабо повишаване на активността на протеин С. Големите индивидуални различия в повлияването с CEPROTIN налагат редовно да се проследяват ефектите му върху параметрите на кръвосъсирване.

При пациентите на профилактично лечение с протеин С може да са необходими по-високи най-ниски дневни нива в случаи на повишен риск от тромбоза (като например инфекции, травми или хирургични операции).

Дългосрочна профилактика

За дългосрочно профилактично лечение дозата трябва да бъде от 45 до 60 IU/kg на всеки 12 часа. Активността на протеин С трябва да се измерва, за да се осигурят най-ниски дневни нива от 25% или повече (вж. точка 5.1). В отделни случаи в литературата минимални стойности на дневните нива под 25% са били достатъчни за успешна профилактика.

В редки и изключителни случаи субкутанната инфузия на 250-350 IU/kg може да причини продуциране на терапевтични плазмени нива на протеин С при пациенти, при които няма венозен достъп.

Комбинирано лечение

Когато пациентът премине на пълна профилактика с перорални антикоагуланти, заместителната терапия с протеин С може да се прекрати само след достигане на стабилна антикоагулация (вж. точка 4.5). Освен това в периода на започване на лечение с перорални антикоагуланти се препоръчва да се започне с ниска доза, която постепенно да се увеличи до достигане на желаната доза, а не да се приложи стандартната насищаща доза.

При започване на комбинирано лечение с антикоагуланти (особено антагонисти на витамин К) и протеин С трябва да се поддържат стабилни нива на активност на протеин С над 0,25 IU/ml (хромогенно) преди започване на антикоагулацията. Препоръчително е внимателно следене на международния коефициент на нормализация (INR). При комбиниране на протеин С концентрат и перорални антикоагуланти трябва да бъде поддържана минимална стойност на дневните нива на протеин С 10% или повече.

Специални популации

Педиатрична популация

Въз основа на ограничен клиничен опит при деца от съобщения и проучвания, включващи 83 пациента, се счита, че указанията за дозиране при възрастни са приложими при пациенти от неонатална и педиатрична популация (вж. Точка 5.1).

Резистентност към активиран протеин С (APC)

При пациенти с **комбинирана** вродена тежка форма на дефицит на протеин С, **придружена с** резистентност към APC, липсват достатъчно данни в подкрепа на безопасността и ефикасността на CEPROTIN.

Нарушена бъбречна и/или чернодробна функция

Безопасността и ефикасността на CEPROTIN при пациенти с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция не са установени. Пациентите с някое от тези състояния трябва да бъдат проследявани по-внимателно.

Начин на приложение

CEPROTIN се прилага като интравенозна инжекция след разтваряне на прахообразната субстанция със стерилната вода за инжекции.

CEPROTIN се прилага при максимална скорост на инжектиране от 2 ml на минута, освен в случаите на приложение на деца с телесно тегло под 10 kg, при които скоростта на приложение не трябва да надвишава 0,2 ml/kg/min.

Подобно на останалите белтъчни продукти за интравенозно прилагане, и тук са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност. В случаи на поява на остри, животозастрашаващи алергични симптоми приложението трябва да се провежда на места с непосредствен достъп до апаратура за реанимация и поддържане на живота.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към миши белтъци, или към хепарин, с изключение на случаи на животозастрашаващи тромботични усложнения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

Тъй като не може да се изключи риск от алергичен тип реакция на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат уведомени за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, включващи копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, задъхване, хипотония и анафилаксия. При поява на такива симптоми лекарят трябва да бъде информиран. Препоръчва се веднага да се прекрати прилагането на продукта.

В случаи на шок лечението на шока трябва да бъде съобразено със съвременните медицински стандарти.

Инхибитори

Когато препаратът се използва при пациенти с тежък вроден дефицит на протеин С, може да се развият протеин С инхибиращи антитела.

Трансмисивни агенти

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, възникващи в резултат от използване на медицински продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, скрининг на отделните дарявания и на сборната плазма за специфични маркери за инфекция и включването на ефективни производствени етапи за вирусно инактивиране/премахване. Въпреки това, когато се прилагат продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността от предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася както за неизвестни или новопоявили се вируси, така и за други патогени.

Приема се, че прилаганите мерки са ефикасни срещу вируси с липидна обвивка, като например HIV, HBV и HCV, както и срещу вируси без липидна обвивка, като например HAV.

Прилаганите мерки може да имат ограничена ефикасност спрямо вируси без липидна обвивка, като например парвовирусът B19. Инфекциите, причинявани от парвовирус B19, може да протекат тежко при бременни (инфекции на плода) и при лица с имунен дефицит или повишена еритропоеза (например хемолитична анемия).

При пациенти, при които редовно/многократно се прилагат продукти с протеин С, получени от човешка плазма, трябва да се препоръчват подходящи ваксинации (хепатит А и В).

Хепарин-индуцирана тромбоцитопения (ХИТ)

CEPROTIN може да съдържа следи от хепарин. Може да се наблюдават алергични реакции, предизвикани от хепарин, които могат да причинят рязко намаляване на броя на тромбоцитите (ХИТ). При пациенти, развили ХИТ, могат да се появят симптоми като: тромбоза на артериите и вените, дисеминирана вътресъдова коагулация (ДИК Синдром), пурпура, петехии и кървене от стомашно-чревния тракт (мелена). При съмнение за ХИТ трябва незабавно да се определи броят на тромбоцитите и при необходимост – да се прекрати лечението с CEPROTIN. Откриването на ХИТ е затруднено и поради факта, че при някои пациенти в остра фаза на тежката вродена форма на дефицит на протеин С някои от симптомите може вече да са налице. В бъдеще пациентите, страдащи от ХИТ, трябва да избягват лекарствени продукти, които съдържат хепарин.

Едновременно приложение с други антикоагуланти

В клиничната практика са наблюдавани няколко случая на кръвоизливи. Може би причината за тези случаи на кръвоизливи е била едновременното прилагане на антикоагуланти (като хепарин). Въпреки това не може напълно да се отрече, че приложението CEPROTIN е допринесъл за появата на тези случаи на кървене.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 44,9 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 2,2% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия с други лекарствени продукти.

Взаимодействие с антагонисти на витамин К

При пациентите, започващи лечение с перорални антикоагуланти от групата на антагонистите на витамин К (напр. варфарин), може да настъпи преходно състояние на хиперкоагулация, преди ясно да се прояви желаният антикоагулантен ефект. Този преходен ефект може да се обясни с факта, че протеин С, който сам по себе си е витамин К-зависим плазмен протеин, има по-кратък полуживот в сравнение с повечето витамин К-зависими протеини (напр. II, IX и X). Следователно в началото на лечението активността на протеин С спада по-бързо, отколкото активността на прокоагулантните фактори. Поради това, ако пациентът преминава на перорални антикоагуланти, заместителната терапия с протеин С трябва да продължи до достигане на стабилна антикоагулация. Независимо че Варфарин–индуцираната кожна некроза може да се появи у всеки пациент в периода на започване на пероралното антикоагулантно лечение, този риск е особено висок сред лицата, страдащи от вроден дефицит на протеин С (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Въпреки че CEPROTIN е използван за лечението на бременни с дефицит на протеин С, без при това да са възникнали опасности, безопасността му при приложение у човека не е доказана в условията на контролирани клинични изпитания. Освен това, липсва информация за отделяне на протеин С в кърмата. Ето защо ползата от прилагането на CEPROTIN по време на бременност и кърмене трябва да се преценява спрямо риска за майката и детето и той трябва да се използва само при необходимост.

За информация за инфекция с парвовирус В19 вижте точка 4.4.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CEPROTIN не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Подобно на други продукти за интравенозно приложение са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат уведомени за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност от бърз тип, включващи ангиоедема, парене и боцкане на мястото на инжектиране, втрисане, горещи вълни, обриви, пруритус, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане, задъхване. Пациентите трябва да бъдат уведомени, че при поява на такива симптоми трябва незабавно да се свържат с лекаря си (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

В рамките на клиничните проучвания върху CEPROTIN се съобщава за общо 3 нетежки нежелани лекарствени реакции (НЛР) при 1 от 67 пациенти (обрив и пруритус (групиран като свръхчувствителност) и замаяност). Общо са направени 6 375 приложения на CEPROTIN. Разпределението на НЛР е както следва:

Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана реакци	Предпочитантермин	Категория за честота по инфузии
Нарушения на имунната система	Свръчувствител-ност	Обрив	Редки
		Пруритус	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	Замаяност	Редки

Постмаркетингов опит

В постмаркетинговия период са наблюдавани следните НЛР и честотата на тези НЛР е неизвестна:

Психични нарушения: безпокойство

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: хиперхидроза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: реакция в мястото на инжектиране

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране с CEPROTIN.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: група на антитромботиците, АТС код: B01AD12

Механизъм на действие

Протеин С е витамин К-зависим антикоагулантен гликопротеин, който се синтезира в черния дроб. Под действието на комплекса тромбин/тромбомоделин върху ендотелната повърхност той се превръща в APC. APC е серинова протеаза с мощен антикоагулантен ефект, особено в присъствието на неговия кофактор – протеин S. APC проявява ефекта си чрез деактивиране на активираните форми на фактори V и VIII, което води до намалено образуване на тромбин. Установено е също така, че APC има профибринолитични ефекти.

Интравенозното прилагане на CEPROTIN осигурява настъпващо веднага, но преходно повишаване на плазмените нива на протеин С. Заместителното лечение с протеин С при пациенти с дефицит на протеин С позволява овладяване или – при профилактична употреба – предотвратяване на тромботични усложнения у такива пациенти.

Клинична ефикасност

Завършено е многоцентрово, отворено, нерандомизирано клинично проучване от 3 части, фаза 2/3 при участници с тежък вроден дефицит на протеин С за оценка на ефикасността и

безопасността на протеин С концентрат (основно проучване 400101). Това проучване включва 18 пациента с тежък вроден дефицит на протеин С, определен като ниво на активност на протеин С <20% и със средна възраст 5,8 години (диапазон от 0 до 26 години). В групата на дългосрочна профилактика средната възраст е 2,8 години (диапазон от 0 до 22 години). Общо 24 епизода на purpura fulminans (PF), индуцирана от кумарин кожна некроза (CISN) и други съдови тромбоемболични събития са лекувани с CEPROTIN при 11 субекта. Анализирани са седем курса на краткосрочна профилактика преди операция или започване на антикоагулантна терапия и 8 курса на дългосрочна профилактика. Резултатите от това проучване показват, че CEPROTIN е ефикасен за лечение на остри тромботични епизоди и подкрепят употребата на CEPROTIN както за краткосрочно, така и за дългосрочно профилактично лечение на тромботични събития.

Има съобщения от отделни случаи за друг опит с CEPROTIN при клинично проучване на 69 педиатрични пациенти с придобит дефицит на протеин С. Проучването е раондомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано за определяне на доза при показание за придобит дефицит на протеин С, дължащ се на менингококов сепсис (IMAG 112). В съобщенията се споменава, че CEPROTIN се понася добре от деца и кърмачета.

Определянето на дозата при описаните по-горе проучвания включващи 87 пациенти показват, че указанията за дозиране при възрастни са приложими и при пациенти от неонатална и педиатрична популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оценка на фармакокинетичните данни е направена при 21 асимптоматични пациенти с хомозиготен или двойно-хетерозиготен тип на дефицит на протеин С. Плазмената активност на протеин С е определена чрез използване на хромогенния метод. Стойностите на времето на полуелиминиране при отделните лица са били от 4,4 до 15,8 часа при използване на компартиментен модел и от 4,9 до 14,7 часа при използване на некомпартиментен метод. Нарастващите стойности на индивидуалното възстановяване сред отделните лица варират от 0,50 до 1,76 [(IU/dL)/(IU/kg)]. Пациентите са се различавали значително по възраст, телесно тегло и плазмен обем.

При пациенти с остро тромботично заболяване може да се наблюдават съществено по-ниски стойности както за нарастването на плазмените нива на протеин С, така и за времето на полуелиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Съдържащият се в CEPROTIN протеин С е нормална съставка на човешката плазма и действа както ендогенния протеин С. Ето защо се приема, че не е необходимо изследването му за туморогенни и мутагенни ефекти, особено при хетероложни организми.

Изследвания върху еднократната токсична доза показват, че дори дози, които неколккратно (10 пъти) надвишават препоръчителната за хора доза на килограм телесно тегло, не водят до токсични ефекти при гризачи.

Установено е, че CEPROTIN няма мутагенно действие според теста на Ames.

Не са провеждани изследвания за токсичност при многократно прилагане, тъй като опитът от минали проучвания с препарати, действащи върху кръвосъсирването, показват, че те имат ограничено значение. Видовата разлика между реципиентите и човешкия протеин С неминуемо води до имунен отговор с образуване на антитела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Човешки албумин
Тринатриев цитрат дихидрат
Натриев хлорид

Разтворител

Стерилна вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години
Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (при температура от 2° C до 8° C).
Да не се замразява. Флаконът да се съхранява в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от действието на светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прахообразната субстанция CEPROTIN 500 IU и 1.000 IU се доставят във флакони от неутрално стъкло от хидролитичен клас I (500 IU) или хидролитичен клас II (1.000 IU). Разтворителят се доставя във флакони от неутрално стъкло от хидролитичен клас I. Флаконите с продукта и с разтворителя са затворени със запушалки от бутилов каучук.

Всяка опаковка съдържа и:

- една трансферна игла
- една филтърна игла

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Разтворете лиофилизирания CEPROTIN прах за разтвор за инжектиране с предоставения за целта разтворител (стерилна вода за инжекции), като използвате стерилната трансферна игла. Въртете леко флакона между дланите си до пълно разтваряне на прахообразното вещество. След разтваряне разтворът е безцветен до бледо жълтеникав и прозрачен до леко опалесцентен като напълно липсват видими частици.

След пълното разтваряне изтеглете разтвора със стерилната филтърна игла в стерилна спринцовка за еднократна употреба. За всеки отделен флакон готов разтвор CEPROTIN

при изтегляне на разтвора трябва да се използва отделна неупотребявана стерилна филтърна игла. Ако в разтвора се виждат някакви частици, той трябва да се изхвърли.

Приготвеният разтвор трябва незабавно да бъде приложен чрез интравенозна инжекция.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/190/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 2001 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО,
И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Vienna
Австрия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

• **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEPROTIN 500 IU
Прах и разтворител за инжекционен разтвор
човешки протеин С

2. ОБЯВЯНАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разтваряне съгласно указанията един флакон съдържа 100 IU/ml човешки протеин С.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Човешки албумин, тринатриев цитрат дихидрат и натриев хлорид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание:
Прах и разтворител за инжекционен разтвор
Една трансферна игла и една филтърна игла

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПРОДАЖБА

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПРОДАЖБА

EU/1/01/190/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ceprothin 500

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SEPROTIN 500 IU
Прах за инжекционен разтвор
човешки протеин С Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

След разтваряне съгласно указанията един флакон съдържа 100 IU/ml човешки протеин С.

6. ДРУГО

ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИОННИ РАЗТВОРИ

5 ml стерилна вода за инжекции

ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEPROTIN 1.000 IU
Прах и разтворител за инжекционен разтвор
човешки протеин С

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разтваряне съгласно указанията, един флакон съдържа 100 IU/ml човешки протеин С.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Човешки албумин, тринатриев цитрат дихидрат и натриев хлорид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание:
Прах и разтворител за инжекционен разтвор
Една трансферна игла и една филтърна игла

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до (месец/година)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПРОДАЖБА

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПРОДАЖБА

EU/1/01/190/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ceprotin 1.000

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SEPROTIN 1.000 IU
Прах за инжекционен разтвор.
човешки протеин С IV

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

След разтваряне съгласно указанията един флакон съдържа 100 IU/ml човешки протеин С.

6. ДРУГО

ВОДА ЗА ИНЖЕКЦИОННИ РАЗТВОРИ

10 ml стерилна вода за инжекции

ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

CEPROTIN 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор човешки протеин С

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CEPROTIN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CEPROTIN
3. Как да използвате CEPROTIN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CEPROTIN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CEPROTIN и за какво се използва

CEPROTIN принадлежи към фармакотерапевтична група лекарства, наречени антитромботици. Това лекарство съдържа протеин С – природен протеин, който се синтезира в черния дроб и който е нормална съставка на кръвта Ви. Протеин С води до намаляване на образуването на тромби и поради това води до предотвратяване и/или лечение на втресъдова тромбоза.

CEPROTIN е показан при лечение и профилактика на съпътствани от тромбоза или кръвоизлив нарушения на кожата (наречени *purpura fulminans*) при пациенти с тежка вродена недостатъчност на протеин С. CEPROTIN може да се използва също и при лечението и профилактиката на рядко усложнение при лечение с антикоагуланти (лекарство, наречено кумарин), което може да доведе до сериозни кожни нарушения (некроза). Освен това CEPROTIN може да се използва за лечение при наличие на кръвен съсирек (венозни тромботични събития).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CEPROTIN

Не използвайте CEPROTIN

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към човешки протеин С или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), включително към миши белтъци или към хепарин.

Независимо от това, в случаи на животозастрашаващи тромботични усложнения Вашият лекар може все пак да реши да продължи лечението с CEPROTIN.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате CEPROTIN. Обърнете специално внимание при лечението с CEPROTIN, ако се появят симптоми на алергия. Симптомите на алергия включват обриви, копривна треска, затруднено дишане, спадане на кръвното налягане,

стягане в гърдите и шок. Ако подобни симптоми се появят по време на прилагането на CEPROTIN, инжектирането трябва да се прекрати. Тези симптоми може да представляват алергична реакция към някоя от съставките, към миши белтъци или към хепарин. Препаратът може да съдържа следи от хепарин и/или миши белтъци поради особеностите на производствения процес. В случай че се появят подобни реакции, Вашият лекар ще реши кое е най-подходящото за Вас лечение.

Когато препаратът се използва при пациенти с тежка вродена форма на дефицит на протеин С, може да се появят антитела, които могат да потиснат действието на протеин С и по този начин да намалят ефекта на препарата. Досега, обаче, такива случаи не са наблюдавани при проведените клинични изпитвания.

Когато дадено лекарство се приготвя от човешка кръв или плазма, се прилагат определени мерки, за да се предотврати предаването на инфекции на пациента. Те включват внимателен подбор на донорите на кръв и кръвна плазма, за да е сигурно, че ще бъдат изключени онези от тях, които са изложени на риск от инфекции, а също така и изследване поотделно всяка порция дарена кръв и сборната плазма за откриване на вируси/инфекции. Производителите на такива продукти включват още и етапи на преработка на кръвта и плазмата, при които вирусите могат да се инактивират или да се отстранят. Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарства, приготвени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността от предаване на инфекции. Това се отнася както за неизвестни или новопоявили се вируси, така и за други типове инфекции.

Приема се, че прилаганите мерки са ефикасни срещу вируси с липидна обвивка, като например човешкият имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит В и вируса на хепатит С, както и срещу вируса без липидна обвивка на хепатит А. Прилаганите мерки вероятно имат ограничена ефикасност спрямо вируси без липидна обвивка, като например парвовирусът В19. Инфекциите, причинявани от парвовирус В19, може да протекат тежко при бременни (инфекции на плода) и при лица с потисната имунна система или при лица, които страдат от определени видове анемия (например сърповидноклетъчна анемия или хемолитична анемия).

Ако Вие редовно/многократно си прилагате продукти съдържащи протеин С, получени от човешка плазма, вероятно лекарят ще Ви препоръча да се ваксинирате срещу хепатит А и В.

Други лекарства и CEPROTIN

Към момента не са известни взаимодействия с други лекарствени продукти. Въпреки това, моля, информирайте Вашият лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Ако преминете на перорални антикоагуланти, заместителната терапия с CEPROTIN трябва да продължи до достигане на подходящи и стабилни нива на пероралните антикоагуланти в кръвта.

CEPROTIN с храна и напитки

Неприложимо

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще реши дали CEPROTIN може да се използва по време на бременност и кърмене.

Шофиране и работа с машини

CEPROTIN не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

CEPROTIN съдържа натрий

Това лекарство съдържа изчислена стойност от 22,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате CEPROTIN

CEPROTIN е предназначен за интравенозно приложение (инфузия във вена). То ще Ви бъде направено под наблюдението на Вашия лекар, който има опит в прилагането на заместителна терапия с фактори на кръвосъсирването/инхибитори, и при наличие на условия, позволяващи постоянно проследяване на активността на протеин С. Дозата Ви може да се промени в зависимост от Вашето състояние и телесно тегло.

Дозировка

Дозата, честотата на прилагане и продължителността на лечението зависят от тежестта на дефицита на протеин С, а също така и от здравословното Ви състояние и от нивото на протеин С в плазмата Ви. Съответно те се уточняват въз основа на клиничната ефикасност и лабораторните изследвания.

Лечение на остри епизоди и краткосрочно профилактично приложение
В началото трябва да се достигне до 100% (1 IU/ml) активност на протеин С, а до края на лечението активността трябва да се поддържа в стойности над 25%.

Препоръчва се начална доза да бъде от 60 до 80 IU/kg. През определени периоди от време, лекарят ще Ви взема проби кръв, за да определи колко дълго се задържа протеин С в тялото Ви.

Препоръчва се определянето на плазменото ниво на протеин С в плазмата Ви преди и по време на лечението с CEPROTIN да става по метод, основаващ се на хромогенни субстрати.

Дозировката трябва да се определи въз основа на резултатите от лабораторното изследване на активността на протеин С. В случай на остра тромбоза тези изследвания трябва да се провеждат на всеки шест (6) часа до стабилизиране на Вашето състояние, а след това – два пъти дневно, и винаги – непосредствено преди поставяне на поредната инжекция. Не бива да се забравя, че времето на полуелиминиране на протеин С може драстично да се скъси при определени клинични състояния, като например остра тромбоза, съпроводена с ригрига fulminans и кожна некроза.

Ако отговорът към инжектирането на CEPROTIN е задоволителен, дозировката може постепенно да се намали до прилагане на 12-часа, като се осигурява най-ниска активност на протеин С > 25%.

Ако сте на профилактично лечение с протеин С, може при Вас да се поддържат по-високи най-ниски нива в случаи на повишен риск от тромбоза (като например инфекции, травми или хирургични операции).

Дългосрочна профилактика

За дългосрочно профилактично лечение дозата трябва да бъде от 45 до 60 IU/kg на всеки 12 часа. Активността на протеин С трябва да се измерва, за да се осигурят най-ниски нива от 25% или повече.

В редки случаи субкутанната инфузия на 250-350 IU/kg е довела до достигане на терапевтични плазмени нива на протеин С при пациенти, при които няма венозен достъп.

Ако страдате от бъбречно и/или чернодробно заболяване, молим да уведомите Вашия лекар, тъй като това може да наложи той да коригира лечението Ви.

Комбинирано лечение

Ако сте преминали на трайна профилактика с перорални антикоагуланти, заместителната терапия с протеин С трябва да се прекрати, но само след достигане на стабилна антикоагулация (вж. Важни данни относно някои от съставките на CEPROTIN).

При започване на комбинирано лечение с антикоагуланти (особено антагонисти на витамин К) и протеин С трябва да се поддържат стабилни нива на активност на протеин С над 0,25 IU/ml преди започване на антикоагулацията. Препоръчително е внимателно следене на международното нормализирано съотношение (INR). При комбиниране на протеин С концентрат и антикоагуланти се препоръчва да се поддържа минимална стойност на дневните нива на протеин С около 10% или повече.

Ако сте резистентни към APC, което представлява рисков фактор за тромбемболия и се среща сред 5% от населението в Европа, може да се наложи Вашият лекар съответно да коригира лечението Ви.

Приложение

CEPROTIN се прилага като интравенозна инжекция след разтваряне на праха за инжекционен разтвор в стерилна вода за инжекции. Настойчиво се препоръчва всеки път, когато Ви инжектират доза от CEPROTIN, да се записват данни за името и партидният номер на продукта с цел да се поддържа списък на използваните партиди.

Разтворете лиофилизирания CEPROTIN прах за инжекционен разтвор с предоставения за целта разтворител (стерилна вода за инжекции), като използвате стерилната трансферна игла. Въртете леко флакона между дланите си до пълно разтваряне на прахообразното вещество.

След пълното разтваряне разтворът се изтегля със стерилната филтърна игла в стерилна спринцовка за еднократна употреба. За всеки отделен флакон готов разтвор CEPROTIN при изтегляне на разтвора трябва да се ползва отделна неупотребявана стерилна филтърна игла. Ако в разтвора се виждат някакви частици, той трябва да се изхвърли.

Готовият разтвор трябва незабавно да бъде приложен чрез интравенозна инжекция.

CEPROTIN трябва да се въвежда при максимална скорост на инжектиране до 2 ml на минута. При деца с телесно тегло под 10 kg скоростта на въвеждане не трябва да надвишава 0,2 ml/kg/min.

Неизползваният разтвор, празните флакони и употребените игли и спринцовки трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Честотата на прилагане и продължителността на лечението зависят от тежестта на дефицита на протеин С във Вашия случай, от резултатите за плазменото ниво на протеин С, а също така и от локализацията и степента на тромбозата.

В случай на остра тромбоза CEPROTIN може да Ви бъде прилаган през 6 часа. С намаляване на склонността към тромбообразуване честотата на въвеждането може да бъде намалена.

Ако сте използвали повече от необходимата доза CEPROTIN

Препоръчва се да се придържате към дозите и честотата на прилагане, препоръчвани от Вашия лекар. В случай че сте приложили повече от препоръчаната доза CEPROTIN, моля, информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате CEPROTIN

Неприложимо.

Ако сте спрели употребата на CEPROTIN

Не бива да спирате употребата на CEPROTIN, преди да сте се посъветвали с лекаря си. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

След прилагане на CEPROTIN може да забележите някои от следните нежелани реакции:

- Подобно на други продукти за интравенозно приложение са възможни алергични реакции, включително тежки и животозастрашаващи реакции (анафилактични). Вие трябва да сте запознати с ранните симптоми на алергичните реакции (като например парене и боцкане на мястото на инжектиране, втрисане, горещи вълни, обриви, копривна треска, затруднено дишане, гадене, главоболие, летаргия, спадане на кръвното налягане и стягане в гърдите).
- По време на клиничните проучвания са наблюдавани следните редки нежелани реакции (по-малко от 1 случай на 1 000 приложения на пациенти): сърбеж (пруритус), обрив и замаяност.
- В постмаркетинговия период са наблюдавани безпокойство, повишено отделяне на пот и болка и зачервяване на мястото на инжектиране.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CEPROTIN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (при температура от 2° C до 8° C). Да не се замразява.

Флаконът да се съхранява в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

Готовият разтвор трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CEPROTIN

Прахообразна субстанция:

- Активното вещество е човешки протеин С
- Другите съставки са: човешки албумин, тринатриев цитрат дихидрат и натриев хлорид. Като разтворител се ползва стерилна вода за инжекции

Как изглежда CEPROTIN и какво съдържа опаковката

CEPROTIN се предоставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор, като цветът на прахообразната субстанция или трошливото твърдо вещество е бял или кремав. След разтваряне полученият разтвор е безцветен до бледо жълтеникав и прозрачен до леко опалесцентен, като напълно липсват видими частици.

Всяка опаковка съдържа и една трансферна игла и една филтърна игла.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Листовка: информация за потребителя

CEPROTIN 1.000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор човешки протеин С

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CEPROTIN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CEPROTIN
3. Как да използвате CEPROTIN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CEPROTIN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CEPROTIN и за какво се използва

CEPROTIN принадлежи към фармакотерапевтична група лекарства, наречени антитромботици. Това лекарство съдържа протеин С – природен протеин, който се синтезира в черния дроб и който е нормална съставка на кръвта Ви. Протеин С води до намаляване на образуването на тромби и поради това води до предотвратяване и/или лечение на втресъдова тромбоза

CEPROTIN е показан при лечение и профилактика на съпътствани от тромбоза или кръвоизлив нарушения на кожата (наречени *purpura fulminans*) при пациенти с тежка вродена недостатъчност на протеин С. CEPROTIN може да се използва също и за лечението и профилактиката на рядко усложнение при лечение с антикоагуланти (лекарство, наречено кумарин), което може да доведе до сериозни кожни нарушения (некроза). Освен това CEPROTIN може да се използва за лечение при наличие на кръвен съсирек (венозни тромботични събития).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате CEPROTIN

Не използвайте CEPROTIN

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към човешки протеин С или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), включително към миши белтъци или към хепарин.

Независимо от това, в случаи на животозастрашаващи тромботични усложнения Вашият лекар може все пак да реши да продължи лечението с CEPROTIN.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате CEPROTIN. Обърнете специално внимание при лечението с CEPROTIN, ако се появят симптоми на алергия. Симптомите на алергия включват обриви, копривна треска, затруднено дишане, спадане на кръвното налягане,

стягане в гърдите и шок. Ако подобни симптоми се появят по време на прилагането на CEPROTIN, инжектирането трябва да се прекрати. Тези симптоми може да представляват алергична реакция към някоя от съставките, към миши белтъци или към хепарин. Препаратът може да съдържа следи от хепарин и/или миши белтъци поради особеностите на производствения процес. В случай че се появят подобни реакции, Вашият лекар ще реши кое е най-подходящото лечение за Вас.

Когато препаратът се използва при пациенти с тежка вродена форма на дефицит на протеин С, може да се появят антитела, които могат да потиснат действието на протеин С и по този начин да намалят ефекта на препарата. Досега, обаче, такива случаи не са наблюдавани при проведените клинични изпитвания.

Когато дадено лекарство се приготвя от човешка кръв или плазма, се прилагат определени мерки, за да се предотврати предаването на инфекции на пациента. Те включват внимателен подбор на донорите на кръв и кръвна плазма, за да е сигурно, че ще бъдат изключени онези от тях, които са изложени на риск от инфекции, а също така и изследване поотделно всяка порция дарена кръв и сборната плазма за откриване на вируси/инфекции. Производителите на такива продукти включват още и етапи на преработка на кръвта и плазмата, при които вирусите могат да се инактивират или да се отстранят. Въпреки тези мерки, когато се прилагат лекарства, приготвени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността от предаване на инфекции. Това се отнася както за неизвестни или новопоявили се вируси, така и за други типове инфекции.

Приема се, че прилаганите мерки са ефикасни срещу вируси с липидна обвивка, като например човешкият имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит В и вируса на хепатит С, както и срещу вируса без липидна обвивка на хепатит А. Прилаганите мерки вероятно имат ограничена ефикасност спрямо вирусите без липидна обвивка, като например парвовирусът В19. Инфекциите, причинявани от парвовирус В19, може да протекат тежко при бременни (инфекции на плода) и при лица с потисната имунна система или при лица, които страдат от определени видове анемия (например сърповидноклетъчна анемия или хемолитична анемия).

Ако Вие редовно/многократно си прилагате продукти съдържащи протеин С, получени от човешка плазма, вероятно лекарят ще Ви препоръча да се ваксинирате срещу хепатит А и В.

Други лекарства и CEPROTIN

Към момента не са известни взаимодействия с други лекарствени продукти. Въпреки това, моля, информирайте Вашият лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Ако преминете на перорални антикоагуланти, заместителната терапия с CEPROTIN трябва да продължи до достигане на подходящи и стабилни нива на пероралните антикоагуланти в кръвта.

CEPROTIN с храна и напитки

Неприложимо

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще реши дали CEPROTIN може да се използва по време на бременност и кърмене.

Шофиране и работа с машини

CEPROTIN не повлиява на способността за шофиране и работа с машини.

CEPROTIN съдържа натрий

Това лекарство съдържа изчислена стойност от 44,9 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 2,2% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате CEPROTIN

CEPROTIN е предназначен за интравенозно приложение (инфузия във вена). То ще Ви бъде направено под наблюдението на Вашия лекар, който има опит в прилагането на заместителна терапия с фактори на кръвосъсирването/инхибитори, и при наличие на условия, позволяващи постоянно проследяване на активността на протеин С. Дозата Ви може да се промени в зависимост от Вашето състояние и телесно тегло.

Дозировка

Дозата, честотата на прилагане и продължителността на лечението зависят от тежестта на дефицита на протеин С, а също така и от здравословното Ви състояние и от нивото на протеин С в плазмата Ви. Съответно те се уточняват въз основа на клиничната ефикасност и лабораторните изследвания.

Лечение на остри епизоди и краткосрочно профилактично приложение
В началото трябва да се достигне до 100% (1 IU/ml) активност на протеин С, а до края на лечението активността трябва да се поддържа в стойности над 25%.

Препоръчва се начална доза да бъде от 60 до 80 IU/kg. През определени периоди от време, лекарят ще Ви взема проби кръв, за да определи колко дълго се задържа протеин С в тялото Ви.

Препоръчва се определянето на плазменото ниво на протеин С преди и по време на лечението с CEPROTIN да става по метод, основаващ се на хромогенни субстрати.

Дозировката трябва да се определи въз основа на резултатите от лабораторното изследване на активността на протеин С. В случай на остра тромбоза тези изследвания трябва да се провеждат на всеки шест (6) часа до стабилизиране на Вашето състояние, а след това – два пъти дневно, и винаги – непосредствено преди поставяне на поредната инжекция. Не бива да се забравя, че времето на полуелиминиране на протеин С може драстично да се скъси при определени клинични състояния, като например остра тромбоза, съпроводена с *purpura fulminans* и кожна некроза.

Ако отговорът към инжектирането на CEPROTIN е задоволителен, дозировката може постепенно да се намали до 12-часово дозиране, като се осигури най-ниска активност на протеин С > 25%.

Ако сте на профилактично лечение с протеин С, може да Ви се подсигурият по-високи най-ниски дневни нива в случаи на повишен риск от тромбоза (като например инфекции, травми или хирургични операции).

Дългосрочна профилактика

За дългосрочно профилактично лечение дозата трябва да бъде от 45 до 60 IU/kg на всеки 12 часа. Активността на протеин С трябва да се измерва, за да се осигурят най-ниски дневни нива от 25% или повече.

В редки случаи субкутанната инфузия на 250-350 IU/kg е причинила продуциране на терапевтични плазмени нива на протеин С при пациенти, при които няма венозен достъп.

Ако страдате от бъбречно и/или чернодробно заболяване, молим да уведомите Вашия лекар, тъй като това може да наложи той да коригира лечението Ви.

Комбинирано лечение

Ако сте преминали на трайна профилактика с перорални антикоагуланти, заместителната терапия с протеин С трябва да се прекрати, но само след достигане на стабилна антикоагулация (вж. Важна информацията относно някои от съставките на CEPROTIN).

При започване на комбинирано лечение с антикоагуланти (особено антагонисти на витамин К) и протеин С трябва да се поддържат стабилни нива на активност на протеин С над 0,25 IU/ml преди започване на антикоагулацията. Препоръчително е внимателно следене на международния коефициент на нормализация (INR). При комбиниране на протеин С концентрат и перорални антикоагуланти трябва да бъде поддържана минимална стойност на дневните нива на протеин С 10% или повече.

Ако сте резистентни към APC, което представлява рисков фактор за тромбемболия и се среща сред 5% от населението в Европа, може да се наложи Вашият лекар съответно да коригира лечението Ви.

Приложение

CEPROTIN се прилага като интравенозна инжекция след разтваряне на праха за инжекционен разтвор в стерилна вода за инжекции. Настойчиво се препоръчва всеки път, когато Ви инжектират доза от CEPROTIN, да се записват данни за името и партидния номер на продукта с цел да се поддържа списък на използваните партиди.

Разтворете лиофилизирания CEPROTIN прах за инжекционен разтвор с предоставения за целта разтворител (стерилна вода за инжекции), като използвате стерилната трансферна игла. Въртете леко флакона между дланите си до пълно разтваряне на прахообразното вещество.

След пълното разтваряне разтворът се изтегля със стерилната филтърна игла в стерилна спринцовка за еднократна употреба. За всеки отделен флакон готов разтвор CEPROTIN при изтегляне на разтвора трябва да се ползва отделна неупотребявана стерилна филтърна игла. Ако в разтвора се виждат някакви частици, той трябва да се изхвърли.

Готовият разтвор трябва незабавно да бъде приложен чрез интравенозна инжекция.

CEPROTIN трябва да се въвежда при максимална скорост на инжектиране до 2 ml на минута. При деца с телесно тегло под 10 kg скоростта на въвеждане не трябва да надвишава 0,2 ml/kg/min.

Неизползваният разтвор, празните флакони и употребените игли и спринцовки трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Честотата на прилагане и продължителността на лечението зависят от тежестта на дефицита на протеин С във Вашия случай, от резултатите за плазменото ниво на протеин С, а също така и от локализацията и степента на тромбозата.

В случай на остра тромбоза CEPROTIN може да Ви бъде прилаган през 6 часа. С намаляване на склонността към тромбообразуване честотата на въвеждането може да бъде намалена.

Ако сте използвали повече от необходимата доза CEPROTIN

Препоръчва се да се придържате към дозите и честотата на прилагане, препоръчвани от Вашия лекар. В случай, че сте приложили повече от препоръчаната доза CEPROTIN, моля, информирайте Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате CEPROTIN

Неприложимо.

Ако сте спрели употребата на CEPROTIN

Не бива да спирате употребата на CEPROTIN, преди да сте се посъветвали с лекаря си. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

След прилагане на CEPROTIN може да забележите някои от следните нежелани реакции:

- Подобно на други продукти за интравенозно приложение са възможни алергични реакции, включително тежки и животозастрашаващи реакции (анафилактични). Вие трябва да сте запознати с ранните симптоми на алергичните реакции (като например парене и боцкане на мястото на инжектиране, втрисане, горещи вълни, обриви, копривна треска, затруднено дишане, гадене, главоболие, летаргия, спадане на кръвното налягане и стягане в гърдите).
- По време на клиничните проучвания са наблюдавани следните редки нежелани реакции (по-малко от 1 случай на 1 000 приложения на пациенти): сърбеж (пруритус), обрив и замаяност.
- В постмаркетинговия период са наблюдавани безпокойство, повишено отделяне на пот и болка и зачервяване на мястото на инжектиране.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CEPROTIN

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (при температура от 2° C до 8° C). Да не се замразява.

Флаконът да се съхранява в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

Готовият разтвор трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CEPROTIN

Прахообразна субстанция

- Активното вещество е човешки протеин С
- Другите съставки са човешки албумин, тринатриев цитрат дихидрат и натриев хлорид. Като разтворител се ползва стерилна вода за инжекции.

Как изглежда CEPROTIN и какво съдържа опаковката

CEPROTIN се предоставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор, като цветът на прахообразната субстанция или трошливото твърдо вещество е бял или кремав. След разтваряне полученият разтвор е безцветен до бледо жълтеникав и прозрачен до леко опалесцентен, като напълно липсват видими частици.

Всяка опаковка съдържа и една трансферна игла и една филтърна игла.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.