

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CEPROTIN 500 IE Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Protein C fra humant plasma oprenset af monoklonale antistoffer fra mus. CEPROTIN 500 IE* er fremstillet som et pulver indeholdende nominelt 500 IE human protein C per hætteglas. Efter opløsning i 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker indeholder produktet cirka 100 IE/ml human protein C.

Styrken (IE) fastsættes ved en kromogen substrat metode over for WHO's internationale standard.

*1 International Enhed (IE) af protein C svarer til den amidolytisk bestemte aktivitet af protein C i 1 ml normalt plasma.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 22,5 mg natrium per hætteglas.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Humant protein C, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Frysetørret, hvidt eller cremefarvet pulver eller sprødt fast stof. Efter opløsning har væsken en pH mellem 6,7 og 7,3 og en osmolalitet på ikke lavere end 240 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CEPROTIN er indiceret til profylakse og behandling af purpura fulminans, coumarin-induceret hudnekrose og venøse tromber hos patienter med alvorlig medfødt protein C mangel.

4.2 Dosering og administration

Behandling med CEPROTIN bør påbegyndes under overvågning af en læge med erfaring i substitutionsterapi med koagulationsfaktorer/inhibitorer, hvor overvågning af protein C aktivitet er mulig.

Dosering

Dosering bør justeres på basis af resultater af laboratorieprøver i det enkelte tilfælde.

Behandling af akutte episoder og korttidsprofylakse (deriblandt operative indgreb)

En protein C aktivitet på 100 % (1 IE/ml) bør opnås initialt, og aktiviteten bør bibeholdes i over 25 % af behandlingens varighed.

En initial dosis på 60 til 80 IE/kg til bestemmelse af genfindning og halveringstid anbefales. Bestemmelsen af protein C aktivitet ved anvendelse af kromogene substrater anbefales til bestemmelse af patientens plasma niveau for protein C inden og under behandling med CEPROTIN.

Doseringen bør bestemmes på basis af laboratoriebestemmelser af protein C aktiviteten. I tilfælde af en akut trombotisk hændelse bør disse udføres hver 6. time, indtil patienten er stabiliseret, derefter to gange om dagen og altid straks før næste injektion. Man bør huske på, at halveringstiden for protein C kan være alvorligt forkortet under visse kliniske forhold som akut trombose med purpura fulminans og hudnekroser.

Ved en tilfredsstillende reaktion på CEPROTIN-injektion (målt vha. kromogene analyser), kan dosering reduceres gradvist til en dosis hver 12. time med et dalniveau på > 25% (> 0,25 IE/ml) protein C aktivitet.

Patienter behandlet under den akutte fase af deres sygdom kan udvise meget lavere stigning i protein C aktivitet. Den store variation i individuelle svar indebærer, at effekten af CEPROTIN på koagulationsparametrene bør kontrolleres regelmæssigt.

Hos patienter, der behandles profylaktisk med protein C, kan højere forekomst af dalniveauer være berettiget i situationer med forøget risiko for trombose (som infektion, traume eller kirurgiske indgreb).

Længerevarende profylakse

For længerevarende, forebyggende behandling anbefales dosis at være 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Protein C-aktivitet bør måles for at sikre dalniveauer på 25 % eller højere (se pkt. 5.1). I visse tilfælde i litteraturen var dalniveauer på under 25 % tilstrækkeligt for at opnå en forebyggende effekt.

I sjældne og usædvanlige tilfælde var det muligt at frembringe terapeutiske protein C plasmaniveauer ved subkutan infusion af 250-350 IE/kg hos patienter, som ikke havde intravenøs adgang.

Kombinationsbehandling

Hvis patienten er skiftet til permanent profylakse med orale antikoagulanter, skal protein C erstatningen kun afbrydes, når stabil antikoagulation er opnået (se pkt. 4.5). Endvidere tilrådes det under påbegyndelsen af oral antikoagulationsbehandling at begynde med en lav dosis og justere denne gradvist stigende frem for at anvende en standard 'loading' dosis.

Ved påbegyndelse af kombinationsbehandling med antikoagulanter (især vitamin K-antagonist) med protein C bør stabile aktivitetsniveauer af protein C på mere end 0,25 IE/ml (kromogent) vedligeholdes, før der påbegyndes antikoagulation. Der anbefales nøje overvågning af INR. Yderligere anbefales det, at dalniveauer af protein C holdes på 10 % eller højere ved kombination af protein C-koncentrat og -antikoagulanter

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Den begrænsede kliniske erfaring fra rapporter og studier omfatter 83 patienter. Denne danner grundlag for, at dosisvejledninger for voksne personer anses for at være gældende for nyfødte og pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Resistens over for aktiveret protein C (APC)

Hos patienter med **kombineret** alvorlig medfødt protein C mangel **og** med APC resistens findes der begrænsede kliniske data til at underbygge af CEPROTINs sikkerhed og effekt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af CEPROTIN hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion er ikke blevet fastlagt. Patienter med en af disse tilstande skal overvåges mere nøje.

Administration

CEPROTIN gives ved intravenøs injektion efter opløsning af pulveret til injektionsvæske, opløsning i sterilt vand til injektionsvæsker.

CEPROTIN bør indgives med en injektionshastighed på højst 2 ml pr. minut. Hos børn med en legemsvægt på < 10 kg bør injektionshastigheden ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

Som med andre intravenøse protein produkter er der mulighed for allergiske overfølsomhedsreaktioner. I det tilfælde, at der opstår allergiske symptomer, som er af akut og livstruende natur, bør indgivelsen udføres med livsopretholdende udstyr inden for rækkevidde.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, museprotein eller heparin, undtagen ved kontrol af livstruende trombotiske komplikationer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Da risikoen for en allergisk overfølsomhedsreaktion ikke kan udelukkes, bør patienter informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner inklusiv nældefeber, generel urticaria, tæthed for brystkassen, hiven efter vejret, hypotension og anafylaksi. Hvis disse symptomer forekommer, bør de informere lægen. Omgående afbrydelse af anvendelsen af produktet anbefales.

I tilfælde af shock skal de gældende medicinske standarder for shock behandling følges.

Inhibitorer

Såfremt præparatet bruges til patienter med alvorlig medfødt protein C mangel, kan der udvikles antistoffer, som hæmmer protein C.

Overførbare stoffer

Standard forholdsregler for at undgå smitte som følge af anvendelsen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasma pools for specifikke smitemarkører og inkludering af effektive fremstillingstrin for inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan muligheden for overførsel af smitstoffer ikke helt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for hidtil ukendte eller nye vira og andre patogener.

Forholdsreglerne anses for at være effektive for kapsel vira som HIV, HBV og HCV samt for ikke-kapsel vira HAV.

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi over for ikke-kapsel vira som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (føtal infektion) og for personer med immundefekt eller forøget erythropoiese (f.eks. hæmolytisk anæmi).

Passende vaccination (hepatitis A og B) bør overvejes for patienter i regelmæssig / gentagen behandling med humane plasmaudvundne Protein C produkter.

Heparininduceret thrombocytopeni (HIT)

CEPROTIN kan indeholde spormængder af heparin. Heparin inducerede allergiske reaktioner, som kan være forbundet med et hurtigt fald i antallet af thrombocytter, kan måske observeres (HIT). Hos patienter med HIT kan symptomer som arteriel eller venøs thrombose, dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), purpura, petecchie og gastrointestinal blødning (melena) måske forekomme. Hvis der er mistanke om HIT, bør antallet af thrombocytter omgående bestemmes, og hvis det er nødvendigt, bør behandlingen med CEPROTIN stoppes. Identifikation af HIT er kompliceret ved det faktum, at disse symptomer allerede kan være til stede i den akutte fase hos patienter med alvorlig medfødt protein C mangel. Patienter med HIT bør i fremtiden undgå anvendelsen af lægemidler indeholdende heparin.

Samtidig antikoagulationsmedicinering

I sammenhæng med klinisk erfaring har der været observeret adskillige blødningsepisoder. Samtidig antikoagulations medicinering (som heparin) kan have været ansvarlig for disse blødningsepisoder. Imidlertid kan det ikke fuldstændig afgøres, om indgivelse af CEPROTIN er yderligere medvirkende til disse blødningshændelser.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 22,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,1 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er i øjeblikket ikke kendskab til interaktioner med andre lægemidler.

Interaktion med vitamin K-antagonister

Hos patienter, der påbegynder behandling med orale antikoagulanter hørende til gruppen af vitamin K antagonist (f.eks. warfarin), kan der forekomme en forbigående hyperkoagulationstilstand, inden den ønskede antikoagulationseffekt indtræffer. Denne forbigående tilstand kan forklares ved det faktum, at protein C, som også er et vitamin K afhængigt plasmaprotein, har en kortere halveringstid end de fleste vitamin K afhængige proteiner (f.eks. II, IX og X). Derefter i den initiale fase af behandlingen hæmmes aktiviteten af protein C hurtigere end aktiviteten af prokoagulationsfaktorer. Af denne grund skal protein C substitutionen fortsættes, indtil stabil antikoagulation er opnået, hvis patienten stilles om til orale antikoagulanter. Selvom warfarin-induceret hudnekrose kan forekomme hos enhver patient i løbet af initieringen af oral antikoagulationsbehandling, har personer med medfødt protein C mangel specielt høj risiko (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Selvom CEPROTIN har været anvendt sikkert i behandling af gravide kvinder med protein C mangel, er sikkerheden ved brug i forbindelse med graviditet hos mennesker endnu ikke påvist i kontrollerede, kliniske forsøg. Endvidere findes der ingen information om udskillelse af protein C i mælk. Derfor skal fordelene ved anvendelse af CEPROTIN under graviditet eller amning vurderes over for risikoen for mor og barn og bør kun anvendes, hvis det er klart nødvendigt.

For oplysninger om parvovirus B19-infektion, se pkt. 4.4.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CEPROTIN påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Som med ethvert intravenøst produkt er der risiko for allergiske reaktioner. Patienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, hvilke kan inkludere angioødem, forbrændinger og brænden på injektionsstedet, forkølelse, rødme, udslæt, pruritus, generel urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, tachykardi, tæthed for brystkassen, prikkende fornemmelse, opkastning og hiven efter vejret. Patienter bør rådgives om at kontakte deres læge omgående, hvis disse symptomer forekommer (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Under kliniske studier med CEPROTIN blev der rapporteret i alt 3 ikke-alvorlige bivirkninger (ADR'er) hos 1 ud af 67 inkluderede patienter (udslæt og pruritus (grupperet som overfølsomhed) og svimmelhed). CEPROTIN er blevet indgivet i alt 6.375 gange.

Hyppigheden er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Fordelingen af de relaterede bivirkninger er følgende:

Systemorganklasse	Bivirkning	Foretrukken term	Hyppighedskategori efter infusion
Immunsystemet	Overfølsomhed	Udslæt	Sjælden
		Pruritus	Sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed	Svimmelhed	Sjælden

Erfaring efter markedsføringen

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i forbindelse med erfaringen efter markedsføringen, og hyppigheden af disse bivirkninger er ikke kendt:

Psykiske forstyrrelser: uro

Hud og subkutane væv: hyperhidrose

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: reaktion på injektionsstedet

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ingen symptomer for overdosering med CEPROTIN har været rapporteret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Klasse Antitrombotisk; ATC Kode: B01AD12

Virkningsmekanisme

Protein C er et vitamin K afhængigt antikoagulations glycoprotein, som syntetiseres i leveren. Det er konverteret af thrombin/thrombomodulin-kompleks på den endotele overflade til APC. APC er en serin protease med potent antikoagulationseffekt, specielt ved tilstedeværelse af dets cofaktor protein S. APC udfører sin virkning ved inaktivering af de aktiverede former af faktorer V og VIII, som fører til nedsættelse af thrombin dannelse. APC har også vist sig at have profibrinolytiske virkninger.

Intravenøs indgivelse af CEPROTIN medfører en øjeblikkelig, men midlertidig stigning af protein C niveauer i plasma. Ved substitution af protein C hos patienter med protein C mangel forventes, at trombosekomplikationer kontrolleres, eller - hvis det indgives profylaktisk - at trombosekomplikationer forebygges.

Klinisk virkning

Et prospektivt multicenter, åbent, ikke-randomiseret, tredelt fase 2/3 klinisk forsøg hos patienter med svær medfødt protein C-insufficiens blev udført for at evaluere protein C-koncentratets virkning og sikkerhed (pivotal studiet 400101). Dette studie inkluderede 18 personer med svær medfødt protein C-insufficiens defineret som protein C aktivitetsniveau < 20% og med en medianalder på 5,8 år (interval 0 til 26 år). I langtidsprofylaksegruppen var medianalderen 2,8 år (interval 0 til 22 år). I alt blev 24 tilfælde af purpura fulminans (PF), coumarin-induceret hudnekrose (CISN) og andre vaskulære trombo-emboliske tilstande behandlet med CEPROTIN hos 11 personer. Syv forløb med korttidsprofylakse forud for kirurgi eller påbegyndelse af antikoagulationsbehandling og 8 forløb af langtidsprofylakse blev analyseret. Studiets resultater viser, at CEPROTIN er virkningsfuldt til akutte trombose tilfælde. Resultaterne understøtter yderligere brug af CEPROTIN til både kort- og langvarig forebyggende trombosebehandling.

Anden erfaring med CEPROTIN omfatter sygejournaler og et klinisk studie, i alt 69 pædiatriske patienter, med erhvervet protein C mangel. Studiet er et randomiseret, dobbelt blindt, placebokontrolleret dosis-resultat studie og det er til indikation af erhvervet protein C mangel, som skyldes meningokok sepsis (IMAG 112). Rapporterne tyder på, at CEPROTIN tåles godt hos børn og små børn.

Doseringer i de nævnte studier omfattende 87 patienter indikerer, at dosisvejledninger for voksne personer også gælder for nyfødte og pædiatriske patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

21 asymptomatiske forsøgspersoner med homozygot eller dobbelt heterozygot protein C mangel blev evalueret for farmakokinetiske data. Protein C plasma aktivitet blev bestemt ved kromogen analyse. De individuelle halveringstider varierede fra 4,4 til 15,8 timer ved anvendelse af kompartment model og fra 4,9 til 14,7 timer ved anvendelse af ikke-kompartiment metode. Den individuelle gradvist stigende genfindning var i intervallet fra 0,50 til 1,76 [(IE/dl)/(IE/kg)]. Patienterne varierede signifikant i alder, legemsvægt og plasmavolumen.

Hos patienter med akut trombotisk sygdom kan både den gradvist voksende stigning i protein C plasma niveauer såvel som halveringstiden reduceres betragteligt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Protein C, som er indeholdt i CEPROTIN, findes naturligt i humant plasma og virker som endogent protein C. Derfor anses eksperimentelle studier af tumorfremkaldende eller mutagene effekter - særligt hos heterologe arter – ikke for at være nødvendige.

Endotoksicitetstest viste at selv doser, der var flere gange den dosis der anbefales mennesker pr. kg legemsvægt (10 gange), ikke førte til toksiske effekter hos gnavere.

CEPROTIN viste ikke-mutagenicitet i udført Ames test.

Gentagne toksicitetsstudier blev ikke udført, fordi tidligere erfaring med koagulations lægemidler har vist, at de er af begrænset værdi. Forskellen mellem modtager arter og human protein C vil nødvendigvis resultere i en immun reaktion med antistof dannelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Humant albumin
Trinatriumcitratdihydrat
Natriumchlorid

Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle forligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Det opløste præparat skal anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

500 IE og 1.000 IE: CEPROTIN pulver leveres i hætteglas af neutralt glas af enten hydrolytisk type I (500 IE) eller hydrolytisk type II (1.000 IE).

Solvenset leveres i hætteglas af neutralt glas af hydrolytisk type I. Produkt og solvens hætteglassene er lukket med butyl gummiproppe.

Hver pakning indeholder desuden:

- en overføringskanyle

- en filterkanyle

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløs frysetørret CEPROTIN pulver til injektionsvæske, opløsning i den medfølgende solvens (sterilt vand til injektionsvæsker) ved hjælp af den sterile overføringskanyle. Rotér forsigtigt hætteglasset, indtil alt pulver er opløst. Efter opløsning er væsken farveløs til let gullig samt klar til let opaliserende og væsentlig fri for synlige partikler.

Væsken overføres til den sterile engangssprøjte ved hjælp af den sterile filterkanyle. En separat uanvendt filterkanyle skal anvendes til at overføre hvert hætteglas opløst CEPROTIN. Opløsningen skal kasseres, hvis den indeholder synlige partikler.

Det opløste præparat bør indgives straks ved intravenøs injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/190/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. juli 2001

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CEPROTIN 1.000 IE Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Protein C fra humant plasma oprenset af monoklonale antistoffer fra mus. CEPROTIN 1.000 IE* er fremstillet som et pulver indeholdende nominelt 1.000 IE human protein C per hætteglas. Efter opløsning i 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker indeholder produktet cirka 100 IE/ml human protein C.

Styrken (IE) fastsættes ved en kromogen substrat metode over for WHO's internationale standard.

*1 International Enhed (IE) af protein C svarer til den amidolytisk bestemte aktivitet af protein C i 1 ml normal plasma.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 44,9 mg natrium per hætteglas.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Humant protein C, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Frysetørret, hvidt eller cremefarvet pulver eller sprødt fast stof. Efter opløsning er opløsningen farveløs til let gullig og klar til let opaliserende og væsentlig fri for synlige partikler. Efter opløsning har væsken en pH mellem 6,7 og 7,3 og en osmolalitet på ikke lavere end 240 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CEPROTIN er indiceret til profylakse og behandling af purpura fulminans, coumarin-induceret hudnekrose og venøse tromber hos patienter med alvorlig medfødt protein C mangel.

4.2 Dosering og administration

Behandling med CEPROTIN bør påbegyndes under overvågning af en læge med erfaring i substitutionsterapi med koagulationsfaktorer/inhibitorer, hvor overvågning af protein C aktivitet er mulig.

Dosering

Dosering bør justeres på basis af resultater af laboratorieprøver i det enkelte tilfælde.

Behandling af akutte episoder og korttidsprofylakse (deriblandt operative indgreb)

En protein C aktivitet på 100 % (1 IE/ml) bør opnås initialt, og aktiviteten bør bibeholdes i over 25 % af behandlingens varighed.

En initial dosis på 60 til 80 IE/kg til bestemmelse af genfindning og halveringstid anbefales. Bestemmelsen af protein C aktivitet ved anvendelse af kromogene substrater anbefales til bestemmelse af patientens plasma niveau for protein C inden og under behandling med CEPROTIN.

Doseringen bør bestemmes på basis af laboratoriebestemmelser af protein C aktiviteten. I tilfælde af en akut trombotisk hændelse bør disse udføres hver 6. time, indtil patienten er stabiliseret, derefter to gange om dagen og altid straks før næste injektion. Man bør huske på, at halveringstiden for protein C kan være alvorligt forkortet under visse kliniske forhold som akut trombose med purpura fulminans og hudnekroser.

Ved en tilfredsstillende reaktion på CEPROTIN-injektion (målt vha. kromogene analyser), kan dosering reduceres gradvist til en dosis hver 12. time med et dalniveau på > 25 % (> 0,25 IE/ml) protein C aktivitet.

Patienter behandlet under den akutte fase af deres sygdom kan udvise meget lavere stigning i protein C aktivitet. Den store variation i individuelle svar indebærer, at effekten af CEPROTIN på koagulationsparametrene bør kontrolleres regelmæssigt.

Hos patienter, der behandles profylaktisk med protein C, kan højere forekomst af lave niveauer være berettiget i situationer med forøget risiko for trombose (som infektion, traume eller kirurgiske indgreb).

Længerevarende profylakse

For længerevarende, forebyggende behandling anbefales dosis at være 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Protein C-aktivitet bør måles for at sikre dalniveauer på 25 % eller højere (se pkt. 5.1). I visse tilfælde i litteraturen var dalniveauer på under 25 % tilstrækkeligt for at opnå en forebyggende effekt.

I sjældne og usædvanlige tilfælde var det muligt at frembringe terapeutiske protein C plasmaniveauer ved subkutan infusion af 250-350 IE/kg hos patienter, som ikke havde intravenøs adgang.

Kombinationsbehandling

Hvis patienten er skiftet til permanent profylakse med orale antikoagulanter, skal protein C erstatningen kun afbrydes, når stabil antikoagulation er opnået (se pkt. 4.5). Endvidere tilrådes det under påbegyndelsen af oral antikoagulationsbehandling at begynde med en lav dosis og justere denne gradvist stigende frem for at anvende en standard 'loading' dosis.

Ved påbegyndelse af kombinationsbehandling med antikoagulanter (især vitamin K-antagonist) med protein C, bør stabile aktivitetsniveauer af protein C på mere end 0,25 IE/ml (kromogent) vedligeholdes, før der påbegyndes antikoagulation. Der anbefales nøje overvågning af INR. Yderligere anbefales det, at dalniveauer af protein C holdes på 10 % eller højere ved kombination af protein C-koncentrat og antikoagulanter (se pkt. 5.1)

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Den begrænsede kliniske erfaring fra rapporter og studier omfatter 83 patienter. Denne danner grundlag for, at dosisvejledninger for voksne personer anses for at være gældende for nyfødte og pædiatriske patienter (se pkt. 5.1)

Resistens over for aktiveret protein C (APC)

Hos patienter med **kombineret** alvorlig medfødt protein C mangel **og** med APC resistens findes der begrænsede kliniske data til at underbygge af CEPROTINs sikkerhed og effekt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af CEPROTIN hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion er ikke blevet fastlagt. Patienter med en af disse tilstande skal overvåges mere nøje.

Administration

CEPROTIN gives ved intravenøs injektion efter opløsning af pulveret til injektionsvæske, opløsning i sterilt vand til injektionsvæsker.

CEPROTIN bør indgives med en injektionshastighed på højst 2 ml pr. minut. Hos børn med en legemsvægt på < 10 kg bør injektionshastigheden ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

Som med andre intravenøse protein produkter er der mulighed for allergiske overfølsomhedsreaktioner. I det tilfælde, at der opstår allergiske symptomer, som er af akut og livstruende natur, bør indgivelsen udføres med livsopretholdende udstyr inden for rækkevidde.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, museprotein eller heparin, undtagen ved kontrol af livstruende trombotiske komplikationer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Da risikoen for en allergisk overfølsomhedsreaktion ikke kan udelukkes, bør patienter informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner inklusiv nældefeber, generel urticaria, tæthed for brystkassen, hiven efter vejret, hypotension og anafylaksi. Hvis disse symptomer forekommer, bør de informere lægen. Omgående afbrydelse af anvendelsen af produktet anbefales.

I tilfælde af shock skal de gældende medicinske standarder for shock behandling følges.

Inhibitorer

Såfremt præparatet bruges til patienter med alvorlig medfødt protein C mangel, kan der udvikles antistoffer, som hæmmer protein C.

Overførbare stoffer

Standard forholdsregler for at undgå smitte som følge af anvendelsen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasma pools for specifikke smitemarkører og inkludering af effektive fremstillingstrin for inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan muligheden for overførsel af smitstoffer ikke helt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for hidtil ukendte eller nye vira og andre patogener.

Forholdsreglerne anses for at være effektive for kapsel vira som HIV, HBV og HCV samt for ikke-kapsel vira HAV.

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi over for ikke-kapsel vira som parvovirus B19. Parvovirus B19- infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (fetal infektion) og for personer med immundefekt eller forøget erythropoiese (f.eks. hæmolytisk anæmi).

Passende vaccination (hepatitis A og B) bør overvejes for patienter i regelmæssig / gentagen behandling med humane plasmaudvundne Protein C produkter.

Heparininduceret thrombocytopeni (HIT)

CEPROTIN kan indeholde spormængder af heparin. Heparin inducerede allergiske reaktioner, som kan være forbundet med et hurtigt fald i antallet af thrombocytter, kan måske observeres (HIT). Hos patienter med HIT kan symptomer som arteriel eller venøs trombose, dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), purpura, petecchie og gastrointestinal blødning (melena) måske forekomme. Hvis der er mistanke om HIT, bør antallet af thrombocytter omgående bestemmes, og hvis det er nødvendigt, bør behandlingen med CEPROTIN stoppes. Identifikation af HIT er kompliceret ved det faktum, at disse symptomer allerede kan være til stede i den akutte fase hos patienter med alvorlig medfødt protein C mangel. Patienter med HIT bør i fremtiden undgå anvendelsen af lægemidler indeholdende heparin.

Samtidig antikoagulations medicinering

I sammenhæng med klinisk erfaring har der været observeret adskillige blødningsepisoder. Samtidig antikoagulations medicinering (som heparin) kan have været ansvarlig for disse blødningsepisoder. Imidlertid kan det ikke fuldstændig afgøres, om indgivelse af CEPROTIN er yderligere medvirkende til disse blødningshændelser.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 22,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,1 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er i øjeblikket ikke kendskab til interaktioner med andre lægemidler.

Interaktion med vitamin K-antagonister

Hos patienter, der påbegynder behandling med orale antikoagulanter hørende til gruppen af vitamin K antagonist (f.eks. warfarin), kan der forekomme en forbigående hyperkoagulationstilstand, inden den ønskede antikoagulationseffekt indtræffer. Denne forbigående tilstand kan forklares ved det faktum, at protein C, som også er et vitamin K afhængigt plasmaprotein, har en kortere halveringstid end de fleste vitamin K afhængige proteiner (f.eks. II, IX og X). Derefter i den initiale fase af behandlingen hæmmes aktiviteten af protein C hurtigere end aktiviteten af prokoagulationsfaktorer. Af denne grund skal protein C substitutionen fortsættes, indtil stabil antikoagulation er opnået, hvis patienten stilles om til orale antikoagulanter. Selvom warfarin-induceret hudnekrose kan forekomme hos enhver patient i løbet af initieringen af oral antikoagulationsbehandling, har personer med medfødt protein C mangel specielt høj risiko (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Selvom CEPROTIN har været anvendt sikkert i behandling af gravide kvinder med protein C mangel, er sikkerheden ved brug i forbindelse med graviditet hos mennesker endnu ikke påvist i kontrollerede, kliniske forsøg. Endvidere findes der ingen information om udskillelse af protein C i mælk. Derfor skal fordelene ved anvendelse af CEPROTIN under graviditet eller amning vurderes over for risikoen for mor og barn og bør kun anvendes, hvis det er klart nødvendigt.

For oplysninger om parvovirus B19-infektion, se pkt. 4.4.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CEPROTIN påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Som med ethvert intravenøst produkt er der risiko for allergiske reaktioner. Patienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, hvilke kan inkludere angioødem, forbrændinger og brænden på injektionsstedet, forkølelse, rødme, udslæt, pruritus, generel urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, tachykardi, tæthed for brystkassen, prikkende fornemmelse, opkastning og hiven efter vejret. Patienter bør rådgives om at kontakte deres læge omgående, hvis disse symptomer forekommer (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Under kliniske studier med CEPROTIN blev der rapporteret i alt 3 ikke-alvorlige bivirkninger (ADR'er) hos 1 ud af 67 inkluderede patienter (udslæt og pruritus (grupperet som overfølsomhed) og svimmelhed). CEPROTIN er blevet indgivet i alt 6.375 gange.

Hyppigheden er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Fordelingen af de relaterede bivirkninger er følgende:

Systemorganklasse	Bivirkning	Foretrukken term	Hyppighedskategori efter infusion
Immunsystemet	Overfølsomhed	Udslæt	Sjælden
		Pruritus	Sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed	Svimmelhed	Sjælden

Erfaring efter markedsføringen

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i forbindelse med erfaringen efter markedsføringen, og hyppigheden af disse bivirkninger er ikke kendt:

Psykiske forstyrrelser: uro

Hud og subkutane væv: hyperhidrose

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: reaktion på injektionsstedet

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ingen symptomer for overdosering med CEPROTIN har været rapporteret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Klasse Antitrombotisk; ATC Kode: B01AD12

Virkningsmekanisme

Protein C er et vitamin K afhængigt antikoagulations glycoprotein, som er syntetiseret i leveren. Det er konverteret af thrombin/thrombomodulin-kompleks på den endotele overflade til APC. APC er en serin protease med potent antikoagulationseffekt, specielt ved tilstedeværelse af dets cofaktor protein S. APC udøver sin virkning ved inaktivering af de aktiverede former af faktorer V og VIII, som fører til nedsættelse af thrombin dannelse. APC har også vist sig at have profibrinolytiske virkninger.

Intravenøs indgivelse af CEPROTIN medfører en øjeblikkelig, men midlertidig stigning af protein C niveauer i plasma. Ved substitution af protein C hos patienter med protein C mangel forventes, at trombosekomplikationer kontrolleres, eller - hvis det indgives profylaktisk - at trombosekomplikationer forebygges.

Klinisk virkning

Et prospektivt multicenter, åbent, ikke-randomiseret, tredelt-, fase 2/3 klinisk forsøg hos personer med svær medfødt protein C-insufficiens blev udført for at evaluere protein C-koncentratets virkning og sikkerhed (pivotal studiet 400101). Dette studie inkluderede 18 personer med svær medfødt protein C-insufficiens defineret som protein C aktivitetsniveau < 20% og med en medianalder på 5,8 år (interval 0 til 26 år). I langtidsprofylaksegruppen var medianalderen 2,8 år (interval 0 til 22 år). I alt blev 24 tilfælde af purpura fulminans (PF), coumarin-induceret hudnekrose (CISN) og andre vaskulære trombo-emboliske tilstande behandlet med CEPROTIN hos 11 personer. Syv forløb med korttidsprofylakse forud for kirurgi eller påbegyndelse af antikoagulationsbehandling og 8 forløb af langtidsprofylakse blev analyseret. Studiets resultater viser, at CEPROTIN er virkningsfuldt til akutte trombosestilfælde. Resultaterne understøtter yderligere brug af CEPROTIN til både kort- og langvarig forebyggende trombosebehandling.

Anden erfaring med CEPROTIN omfatter sygejournaler og et klinisk studie, i alt 69 pædiatriske patienter, med erhvervet protein C mangel. Studiet er et randomiseret, dobbelt blindt, placebokontrolleret dosis-resultat studie og det er til indikation af erhvervet protein C mangel, som skyldes meningokok sepsis (IMAG 112). Rapporterne tyder på, at CEPROTIN tåles godt hos børn og små børn.

Doseringer i de nævnte studier omfattende 87 patienter indikerer, at dosisvejledninger for voksne personer også gælder for nyfødte og pædiatriske patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

21 asymptomatiske forsøgspersoner med homozygot eller dobbelt heterozygot protein C mangel blev evalueret for farmakokinetiske data. Protein C plasma aktivitet blev bestemt ved kromogen analyse. De individuelle halveringstider varierede fra 4,4 til 15,8 timer ved anvendelse af kompartment model og fra 4,9 til 14,7 timer ved anvendelse af ikke-kompartiment metode. Den individuelle gradvist stigende genfindning var i intervallet fra 0,50 til 1,76 [(IE/dl)/(IE/kg)]. Patienterne varierede signifikant i alder, legemsvægt og plasmavolumen.

Hos patienter med akut thrombotisk sygdom kan både den gradvist voksende stigning i protein C plasma niveauer såvel som halveringstiden reduceres betragteligt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Protein C, som er indeholdt i CEPROTIN, findes naturligt i humant plasma og virker som endogent protein C. Derfor anses eksperimentelle studier af tumorfremkaldende eller mutagene effekter - særligt hos heterologe arter – ikke for at være nødvendige.

Endotoksicitetstest viste at selv doser, der var flere gange den dosis der anbefales mennesker pr. kg legemsvægt (10 gange), ikke førte til toksiske effekter hos gnavere.

CEPROTIN viste ikke-mutagenicitet i udført Ames test.

Gentagne toksicitetsstudier blev ikke udført, fordi tidligere erfaring med koagulations lægemidler har vist, at de er af begrænset værdi. Forskellen mellem modtager arter og human protein C vil nødvendigvis resultere i en immun reaktion med antistof dannelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Humant albumin
Trinatriumcitratdihydrat
Natriumchlorid

Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle forligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Det opløste præparat skal anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

500 IE og 1.000 IE: CEPROTIN pulver leveres i hætteglas af neutralt glas af enten hydrolytisk type I (500 IE) eller hydrolytisk type II (1.000 IE).

Solvenset leveres i hætteglas af neutralt glas af hydrolytisk type I. Produkt og solvens hætteglassene er lukket med butyl gummipropper.

Hver pakning indeholder desuden:

- en overføringskanyle

- en filterkanyle

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløs frysetørret CEPROTIN pulver til injektionsvæske, opløsning i den medfølgende solvens (sterilt vand til injektionsvæsker) ved hjælp af den sterile overføringskanyle. Rotér forsigtigt hætteglasset, indtil alt pulver er opløst. Efter opløsning er væsken farveløs til let gullig samt klar til let opaliserende og væsentlig fri for synlige partikler.

Væsken overføres til den sterile engangssprøjte ved hjælp af den sterile filterkanyle. En separat uanvendt filterkanyle skal anvendes til at overføre hvert hætteglas opløst CEPROTIN. Opløsningen skal kasseres, hvis den indeholder synlige partikler.

Det opløste præparat bør indgives straks ved intravenøs injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/190/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. juli 2001

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Wien
Østrig

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CEPROTIN 500 IE
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
humant protein C

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 IE per ml af humant protein C efter opløsning ifølge de anbefalede anvisninger.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant albumin, trinitriumcitratdihydrat og natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Indhold:
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
En overføringskanyle og en filterkanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/190/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ceprothin 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

CEPROTIN 500 IE
Pulver til injektionsvæske, opløsning
humant protein C
I.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Et hætteglas indeholder 100 IE pr. ml af humant protein C efter opløsning i følge anbefalede anvisninger.

6. ANDET

VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

5 ml sterilt vand til injektionsvæsker

UDLØBSDATO

EXP

BATCHNUMMER

Lot

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CEPROTIN 1.000 IE
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
humant protein C

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 IE per ml af humant protein C efter opløsning i følge de anbefalede anvisninger.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Humant albumin, trinitriumcitratdihydrat og natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Indhold:
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
En overføringskanyle og en filterkanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/190/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ceprothin 1.000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INDRE PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJE

CEPROTIN 1.000 IE
Pulver til injektionsvæske, opløsning
humant protein C
I.v.

2. ADMINISTRATIONSMAÅDE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Et hætteglas indeholder 100 IE pr. ml af humant protein C efter opløsning i følge anbefalede anvisninger.

6. ANDET

VAND TIL INJEKTIONSVÆSKER

10 ml sterilt vand til injektionsvæsker

UDLØBSDATO

EXP

BATCHNUMMER

Lot

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

CEPROTIN 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. human protein C

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge CEPROTIN
3. Sådan skal De bruge CEPROTIN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CEPROTIN hører til typen af medicin kaldet antitrombotisk medicin. Denne medicin indeholder Protein C, et naturligt protein, som er dannet i leveren og findes i Deres blod. Protein C spiller en hovedrolle i forebyggelse af for megen størkningsdannelse og dermed forebyggelse og/eller behandling af intravaskulær trombose.

CEPROTIN anvendes til behandling og forebyggelse af trombotiske og hæmoragiske hudlæsioner (kaldet purpura fulminans) hos patienter med alvorlig medfødt protein C-mangel. CEPROTIN kan også anvendes til behandling og forebyggelse af sjældne komplikationer fra en blodfortyndende medicin (antikoaguleringsmedicin kaldet coumarin), som kan medføre alvorlige hudlæsioner (nekrose). CEPROTIN kan yderligere anvendes til behandling af blodpropper (venetromboser).

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge CEPROTIN

Brug ikke CEPROTIN

- hvis De er allergisk over for human protein C eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6) inklusiv museprotein eller heparin.

Imidlertid kan Deres læge i tilfælde af livstruende trombotiske komplikationer alligevel beslutte at fortsætte behandling med CEPROTIN.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før De bruger CEPROTIN. Vær særlig forsigtig med at anvende CEPROTIN hvis allergiske symptomer opstår. Allergiske symptomer omfatter udslæt, nældefeber, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, tæthed for brystkassen og shock. Hvis sådanne reaktioner forekommer under indgivelsen af CEPROTIN bør injektionen stoppes. Sådanne symptomer

kan udgøre en allergisk reaktion over for et af indholdsstofferne, museprotein eller heparin. Produktet kan indeholde spormængder af heparin og/eller museprotein efter fremstillingsprocessen. Hvis en sådan reaktion forekommer, vil Deres læge træffe beslutning om den mest passende behandling.

Såfremt præparatet bruges til patienter med alvorlig medfødt protein C mangel, kan der udvikles antistoffer, som hæmmer protein C. Dette kan hæmme protein C og derfor formindske virkningen af produktet. Dette har imidlertid indtil videre ikke været iagttaget ved kliniske forsøg.

Når lægemidler er fremstillet af humant blod eller plasma, er der indført bestemte forholdsregler for at undgå smitte overføres til patienter. Disse omfatter omhyggelig udvælgelse af blod og plasma donorer for at sikre de med risiko for at være bærere af smitte udelukkes, samt kontrol af hver donation og plasma pools for tegn på vira/smitte. Fremstillere af disse produkter inkluderer også trin i behandlingen af blod eller plasma, som kan inaktivere eller fjerne vira. På trods af disse forholdsregler kan muligheden for overførsel af smitte ikke helt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for hidtil ukendte eller nye vira eller andre typer af smitte.

Forholdsreglerne anses for at være effektive for kapsel vira som human immundefekt virus (HIV), hepatitis B virus og hepatitis C virus samt for ikke-kapsel hepatitis A virus. Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi over for ikke-kapsel vira som parvovirus B19. Parvovirus B19- infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (fetal infektion) og for personer, hvis immunsystem er hæmmet eller som har visse typer af anæmi (f.eks. seglcelleanæmi eller hæmolytisk anæmi).

Deres læge vil anbefale, at De overvejer vaccination mod hepatitis A og B, hvis De er i regelmæssig / gentagen behandling med humane plasmaudvundne Protein C produkter.

Brug af anden medicin sammen med CEPROTIN

I øjeblikket er der ikke kendskab til nogen interaktioner med andre lægemidler.

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Hvis De ændrer til at blive behandlet med orale antikoagulanter, skal behandlingen med CEPROTIN fortsættes, indtil niveauet af den orale antikoagulation i blodet er passende og stabil.

Brug af CEPROTIN sammen med mad og drikke

Ikke relevant.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel. Lægen vil derefter afgøre, hvorvidt CEPROTIN kan anvendes under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CEPROTIN har ingen indflydelse på Deres evne til at køre bil eller betjene maskiner.

CEPROTIN indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 22,5 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal De bruge CEPROTIN

CEPROTIN er beregnet til intravenøs indgivelse (infusion ind i en vene). Det gives til Dem under tilsyn af en læge med erfaring i erstatningsbehandling med koagulationsfaktorer/inhibitorer, og når overvågning af protein C aktivitet er mulig. Dosering vil variere afhængig af Deres tilstand og Deres kropsvægt.

Dosering

Dosering, hyppighed for indgivelse og varighed af behandlingen afhænger både af, hvor alvorlig protein C manglen er, og af Deres kliniske tilstand samt Deres plasmaniveau af protein C. De bør justeres på basis af den kliniske effekt og resultater af laboratorieprøver i det enkelte tilfælde.

Akutbehandling og korttidsforebyggelse:

En protein C aktivitet på 100 % (1 IE/ml) bør opnås initialt, og aktiviteten bør bibeholdes i over 25 % af behandlingens varighed.

En initial dosis på 60 til 80 IE/kg bør indgives. Deres læge vil tage adskillige blodprøver med jævne mellemrum for at bestemme, hvor lang tid protein C forbliver i Deres krop.

Bestemmelsen af protein C aktivitet ved anvendelse af kromogene substrater anbefales til bestemmelse af Deres plasma niveau for protein C inden og under behandling med CEPROTIN.

Doseringen bør bestemmes på basis af laboratoriebestemmelser af protein C aktiviteten. I tilfælde af en akut trombotisk hændelse bør disse udføres hver 6. time, indtil Deres forhold er stabiliseret, derefter to gange om dagen og altid straks før næste injektion. Man bør huske på, at halveringstiden for protein C kan være alvorligt forkortet under visse kliniske tilstande som akut trombose med purpura fulminans og hudnekroser.

Hvis reaktionen på CEPROTIN-injektion er tilfredsstillende kan dosering reduceres gradvist til en dosis hver 12. time, hvor et niveau på > 25% protein C aktivitet sikres.

Hvis De modtager permanent forebyggende behandling med protein C, kan det være nødvendigt med højere bundniveauer i situationer med øget risiko for blodpropper (som infektion, traume eller kirurgiske indgreb).

Længerevarende forebyggelse:

For længerevarende, forebyggende behandling bør dosis være 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Der bør måles protein C-aktivitet for at sikre bundniveauer på 25 % eller højere.

I sjældne tilfælde har subkutan infusion af 250-350 IE/kg givet behandlingsmæssige plasmaprotein C-niveauer hos patienter uden intravenøs adgang.

Hvis De har nyre og/eller lever sygdom, oplys da venligst Deres læge om dette, fordi Deres behandling så måske skal justeres.

Kombinationsbehandling:

Hvis De er skiftet til permanent profylaktisk behandling med orale antikoagulanter, skal protein C erstatningen kun afbrydes, når stabil antikoagulation er opnået (se ”Vigtige oplysninger om nogle af indholdsstofferne i CEPROTIN”).

Ved påbegyndelse af kombinationsbehandling med antikoagulanter (især vitamin K-antagonist) med protein C skal der være stabile aktivitetsniveauer af protein C på mere end 0,25 IE/ml før der påbegyndes antikoagulation. Der anbefales nøje overvågning af INR. Yderligere anbefales det, at bundniveauer af protein C holdes på 10 % eller højere ved kombination af protein C-koncentrat og antikoagulanter.

Hvis De har APC resistens, som er en thromboembolisk risikofaktor til stede hos op til 5% af Europas befolkning, kan Deres læge have behov for at justere Deres behandling i forhold til dette.

Indgivelse

CEPROTIN indgives til Dem ved intravenøs injektion efter pulveret til injektionsvæske, opløsning er opløst i sterilt vand til injektionsvæsker. Det anbefales kraftigt at notere navn og batch nummer på produktet hver gang De får en dosis af CEPROTIN for at bevare en fortegnelse over de anvendte batcher.

Opløs frysetørret CEPROTIN pulver til injektionsvæske, opløsning i det medfølgende solvens (sterilt vand til injektionsvæsker) ved hjælp af den sterile overføringskanyle. Rotér forsigtigt hætteglasset, indtil alt pulver er opløst.

Efter opløsning overføres opløsningen til den sterile engangssprøjte ved hjælp af den sterile filterkanyle. En ny ubrugt filterkanyle skal anvendes til at overføre indholdet af hvert enkelt hætteglas af opløst CEPROTIN. Opløsningen skal kasseres, hvis den indeholder synlige partikler.

Den færdige opløsning skal indgives omgående ved intravenøs injektion.

CEPROTIN bør indgives ved en injektionshastighed på højst 2 ml pr. minut. Hos børn med en legemsvægt på mindre end 10 kg bør injektionshastigheden ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

Alle rester af opløsningen, tomme hætteglas og brugte kanyler samt sprøjter skal bortskaffes på passende vis.

Hyppighed og varighed af behandling afhænger både af, hvor alvorlig Deres protein C mangel er, resultaterne fra bestemmelse af protein C niveauer i plasma, og hvor tromboserne findes, samt hvor udbredte de er.

I tilfælde af akut trombose kan CEPROTIN indgives hver 6. time. Efterhånden som tendensen til trombosedannelse falder, kan hyppigheden for indgivelse nedsættes.

Hvis De har brugt for meget CEPROTIN

Det anbefales, at De overholder doseringsniveauet og hyppigheden for indgivelse som anbefalet af Deres læge. I tilfælde af, at De indgiver mere CEPROTIN end anbefalet, oplys venligst Deres læge derom så hurtigt som muligt.

Hvis De har glemt at bruge CEPROTIN

Ikke relevant

Hvis De holder op med at bruge CEPROTIN

Hold ikke op med at anvende CEPROTIN uden at konsultere Deres læge. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De kan måske få nogen af følgende bivirkninger efter indgivelse af CEPROTIN:

- Som med ethvert produkt, der bliver indgivet ved infusion i en vene, er der risiko for allergiske reaktioner. Disse omfatter alvorlige og muligvis livstruende reaktioner (anafylaksi). De bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner som forbrændinger og brænden på injektionsstedet, forkølelse, rødme, udslæt, nældefeber, vejrtrækningsbesvær, kvalme, hovedpine, apati, for lavt blodtryk og tæthed for brystkassen.
- Under kliniske forsøg blev følgende bivirkninger observeret i sjælden grad (dvs. i mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 indgivelser til patienter): kløe (pruritus), udslæt og svimmelhed.
- Fra erfaring efter markedsføring af produktet har der været rapporter om rastløshed, forøget sveddannelse samt smerte og rødme på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Tilberedt opløsning bør anvendes omgående.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CEPROTIN indeholder:

Pulver:

- Det aktive stof er human protein C
- De øvrige indholdsstoffer er humant albumin, trinatriumcitratdihydrat og natriumchlorid. Som solvens anvendes sterilt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

CEPROTIN leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning og er et hvidt eller cremefarvet pulver eller sprødt stof. Efter opløsning er væsken farveløs til let gullig samt klar til let opaliserende og væsentlig fri for synlige partikler.

Hver pakning indeholder også en overføringskanyle og en filterkanyle.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

Hvis de ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret den .

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indlægsseddel: Information til brugeren

CEPROTIN 1.000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. human protein C

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Kontakte lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for dem, selv om de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge CEPROTIN
3. Sådan skal De bruge CEPROTIN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

CEPROTIN hører til typen af medicin kaldet antitrombotisk medicin. Denne medicin indeholder Protein C et naturligt protein, som er dannet i leveren og findes i Deres blod. Protein C spiller en hovedrolle i forebyggelse af for megen størkningsdannelse og dermed forebyggelse og/eller behandling af intravaskulær trombose.

CEPROTIN anvendes til behandling og forebyggelse af trombotiske og hæmoragiske hudlæsioner (kaldet purpura fulminans) hos patienter med alvorlig medfødt protein C-mangel. CEPROTIN kan også anvendes til behandling og forebyggelse af sjældne komplikationer fra en blodfortyndende medicin (antikoaguleringsmedicin kaldet coumarin), som kan medføre alvorlige hudlæsioner (nekrose). CEPROTIN kan yderligere anvendes til behandling af blodpropper (venetromboser).

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge CEPROTIN

Brug ikke CEPROTIN

- hvis De er allergisk over for human protein C eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6) inklusiv museprotein eller heparin.

Imidlertid kan Deres læge i tilfælde af livstruende trombotiske komplikationer alligevel beslutte at fortsætte behandling med CEPROTIN.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før De bruger CEPROTIN. Vær særlig forsigtig med at anvende CEPROTIN hvis allergiske symptomer opstår. Allergiske symptomer omfatter udslæt, nældefeber, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, tæthed for brystkassen og shock. Hvis sådanne reaktioner forekommer under indgivelsen af CEPROTIN bør injektionen stoppes. Sådanne symptomer kan udgøre en allergisk reaktion over for et af indholdsstofferne, museprotein eller heparin. Produktet

kan indeholde spormængder af heparin og/eller museprotein efter fremstillingsprocessen. Hvis en sådan reaktion forekommer, vil Deres læge træffe beslutning om den mest passende behandling.

Såfremt præparatet bruges til patienter med alvorlig medfødt protein C mangel, kan der udvikles antistoffer, som hæmmer protein C. Dette kan hæmme protein C og derfor formindske virkningen af produktet. Dette har imidlertid indtil videre ikke været iagttaget ved kliniske forsøg.

Når lægemidler er fremstillet af humant blod eller plasma, er der indført bestemte forholdsregler for at undgå smitte overføres til patienter. Disse omfatter omhyggelig udvælgelse af blod og plasma donorer for at sikre de med risiko for at være bærere af smitte udelukkes, samt kontrol af hver donation og plasma pools for tegn på vira/smitte. Fremstillere af disse produkter inkluderer også trin i behandlingen af blod eller plasma, som kan inaktivere eller fjerne vira. På trods af disse forholdsregler kan muligheden for overførsel af smitte ikke helt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for hidtil ukendte eller nye vira eller andre typer af smitte.

Forholdsreglerne anses for at være effektive for kapsel vira som human immundefekt virus (HIV), hepatitis B virus og hepatitis C virus samt for ikke-kapsel hepatitis A virus. Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi over for ikke-kapsel vira som parvovirus B19. Parvovirus B19- infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (føtal infektion) og for personer, hvis immunsystem er hæmmet eller som har visse typer af anæmi (f.eks. seglcelleanæmi eller hæmolytisk anæmi).

Deres læge vil anbefale, at De overvejer vaccination mod hepatitis A og B, hvis De er i regelmæssig / gentagen behandling med humane plasmaudvundne Protein C produkter.

Brug af anden medicin sammen med CEPROTIN

I øjeblikket er der ikke kendskab til nogen interaktioner med andre lægemidler. Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Hvis De ændrer til at blive behandlet med orale antikoagulanter, skal behandlingen med CEPROTIN fortsættes, indtil niveauet af den orale antikoagulation i blodet er passende og stabil.

Brug af CEPROTIN sammen med mad og drikke

Ikke relevant.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel. Lægen vil derefter afgøre, hvorvidt CEPROTIN kan anvendes under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CEPROTIN har ingen indflydelse på Deres evne til at køre bil eller betjene maskiner.

CEPROTIN indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 44,9 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 2,2 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal De bruge CEPROTIN

CEPROTIN er beregnet til intravenøs indgivelse (infusion ind i en vene). Det gives til Dem under tilsyn af en læge med erfaring i erstatningsbehandling med koagulationsfaktorer/inhibitorer, og når overvågning af protein C aktivitet er mulig. Dosering vil variere afhængig af Deres tilstand og Deres kropsvægt.

Dosering

Dosering, hyppighed for indgivelse og varighed af behandlingen afhænger både af, hvor alvorlig protein C manglen er, og af Deres kliniske tilstand samt Deres plasmaniveau af protein C. De bør justeres på basis af den kliniske effekt og resultater af laboratorieprøver i det enkelte tilfælde.

Akutbehandling og korttidsforebyggelse:

En protein C aktivitet på 100 % (1 UI/ml) bør opnås initialt, og aktiviteten bør bibeholdes i over 25 % af behandlingens varighed.

En initial dosis på 60 til 80 IE/kg bør indgives. Deres læge vil tage adskillige blodprøver med jævne mellemrum for at bestemme, hvor lang tid protein C forbliver i Deres krop.

Bestemmelsen af protein C aktivitet ved anvendelse af kromogene substrater anbefales til bestemmelse af Deres plasma niveau for protein C inden og under behandling med CEPROTIN.

Doseringen bør bestemmes på basis af laboratoriebestemmelser af protein C aktiviteten. I tilfælde af en akut trombotisk hændelse bør disse udføres hver 6. time, indtil Deres forhold er stabiliseret, derefter to gange om dagen og altid straks før næste injektion. Man bør huske på, at halveringstiden for protein C kan være alvorligt forkortet under visse kliniske tilstande som akut trombose med purpura fulminans og hudnekroser.

Hvis reaktionen på CEPROTIN-injektion er tilfredsstillende, kan dosering reduceres gradvist til en dosis hver 12. time, hvor et niveau på > 25 % protein C aktivitet sikres.

Hvis De modtager permanent forebyggende behandling med protein C, kan det være nødvendigt med højere bundniveauer i situationer med øget risiko for blodpropper (som infektion, traume eller kirurgiske indgreb).

Længerevarende forebyggelse:

For længerevarende, forebyggende behandling bør dosis være 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Der bør måles protein C-aktivitet for at sikre bundniveauer på 25 % eller højere.

I sjældne tilfælde har subkutan infusion af 250-350 IE/kg givet terapeutiske plasmaprotein C-niveauer hos patienter uden intravenøs adgang.

Hvis De har nyre og/eller lever sygdom, oplys da venligst Deres læge om dette, fordi Deres behandling så måske skal justeres.

Kombinationsbehandling:

Hvis De er skiftet til permanent profylaktisk behandling med orale antikoagulanter, skal protein C erstatningen kun afbrydes, når stabil antikoagulation er opnået (se ”Vigtige oplysninger om nogle af indholdsstofferne i CEPROTIN”).

Ved påbegyndelse af kombinationsbehandling med antikoagulanter (især vitamin K-antagonist) med protein C, skal der være stabile aktivitetsniveauer af protein C på mere end 0,25 IE/ml, før der påbegyndes antikoagulation. Der anbefales nøje overvågning af INR. Yderligere anbefales det, at bundniveauer af protein C holdes på 10 % eller højere ved kombination af protein C-koncentrat og antikoagulanter.

Hvis De har APC resistens, som er en thromboembolisk risikofaktor til stede hos op til 5% af Europas befolkning, kan Deres læge have behov for at justere Deres behandling i forhold til dette.

Indgivelse

CEPROTIN indgives til Dem ved intravenøs injektion efter pulveret til injektionsvæske, opløsning er opløst i sterilt vand til injektionsvæsker. Det anbefales kraftigt at notere navn og batch nummer på produktet hver gang De får en dosis af CEPROTIN for at bevare en fortegnelse over de anvendte batcher.

Opløs frysetørret CEPROTIN pulver til injektionsvæske, opløsning i det medfølgende solvens (sterilt vand til injektionsvæsker) ved hjælp af den sterile overføringskanyle. Roter forsigtigt hætteglasset, indtil alt pulver er opløst.

Efter opløsning overføres opløsningen til den sterile engangssprøjte ved hjælp af den sterile filterkanyle. En ny ubrugt filterkanyle skal anvendes til at overføre indholdet af hvert enkelt hætteglas af opløst CEPROTIN. Opløsningen skal kasseres, hvis den indeholder synlige partikler.

Den færdige opløsning skal indgives omgående ved intravenøs injektion.

CEPROTIN bør indgives ved en injektionshastighed på højst 2 ml pr. minut. Hos børn med en legemsvægt på mindre end 10 kg bør injektionshastigheden ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

Alle rester af opløsningen, tomme hætteglas og brugte kanyler samt sprøjter skal bortskaffes på passende vis.

Hyppighed og varighed af behandling afhænger både af, hvor alvorlig Deres protein C mangel er, resultaterne fra bestemmelse af protein C niveauer i plasma, og hvor tromboserne findes, samt hvor udbredte de er.

I tilfælde af akut trombose kan CEPROTIN indgives hver 6. time. Efterhånden som tendensen til trombosedannelse falder, kan hyppigheden for indgivelse nedsættes.

Hvis De har brugt for meget CEPROTIN

Det anbefales, at De overholder doseringsniveauet og hyppigheden for indgivelse som anbefalet af Deres læge. I tilfælde af, at De indgiver mere CEPROTIN end anbefalet, oplys venligst Deres læge derom så hurtigt som muligt.

Hvis De har glemt at bruge CEPROTIN

Ikke relevant

Hvis De holder op med at bruge CEPROTIN

Hold ikke op med at anvende CEPROTIN uden at konsultere Deres læge. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De kan måske få nogen af følgende bivirkninger, efter indgivelse af CEPROTIN:

- Som med ethvert produkt, der bliver indgivet ved infusion i en vene, er der risiko for allergiske reaktioner. Disse omfatter alvorlige og muligvis livstruende reaktioner (anafylaksi). De bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner som forbrændinger og brænden på injektionsstedet, forkølelse, rødme, udslæt, nældefeber, vejrtrækningsbesvær, kvalme, hovedpine, apati, for lavt blodtryk og tæthed for brystkassen.
- Under kliniske forsøg blev følgende bivirkninger observeret i sjælden grad (dvs. i mindre end 1 tilfælde ud af 1.000 indgivelser til patienter): kløe (pruritus), udslæt og svimmelhed.
- Fra erfaring efter markedsføring af produktet har der været rapporter om rastløshed, forøget sveddannelse samt smerte og rødme på injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Tilberedt opløsning bør anvendes omgående.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CEPROTIN indeholder:

Pulver:

- Det aktive stof er human protein C
- De øvrige indholdsstoffer er humant albumin, trinatriumcitratdihydrat og natriumchlorid. Som solvens anvendes sterilt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

CEPROTIN leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning og er et hvidt eller cremefarvet pulver eller sprødt stof. Efter opløsning er væsken farveløs til let gullig samt klar til let opaliserende og væsentlig fri for synlige partikler.

Hver pakning indeholder også en overføringskanyle og en filterkanyle.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

Hvis de ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende dem til den locale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret den .

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.