

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEPROTIN 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimplasma proteiin C, mis on puhastatud hiire monoklonaalsete antikehade abil.
CEPROTIN 500 RÜ* on pulber, mis ühes viaalis sisaldab 500 RÜ inimese proteiin C-d.
Lahjendatuna 5 ml steriilse süsteveega, on valmislahuse kontsentratsioon ligikaudu 100 RÜ/ml inimese proteiin C-d.

Tugevus (RÜ) on määratud vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) rahvusvahelisele standardile, kasutades kromogeense substraadi meetodit.

*Üks rahvusvaheline ühik (RÜ) proteiin C-d vastab amidolüütiliselt määratud proteiin C aktiivsusele ühes milliliitris normaalses plasmas.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

See meditsiinipreparaat sisaldab 22,5 mg naatriumi viaali kohta.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inimproteiin C süstelahuse pulber ja lahusti.

Lüofiliseeritud valge või kreemjat värvi pulber või pude tahke aine. Pärast valmistamist on selle pH vahemikus 6,7 ja 7,3 ning osmolaalsus ei ole alla 240 mosmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CEPROTIN on näidustatud fulminantse purpuri, kumariin-indutseeritud nahane kroosi ning venoosse tromboosi profülaktikaks ja raviks kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CEPROTIN ravi peab algama sellise arsti järelevalve all, kellel on eelnevaid kogemusi hüübivusfaktorite/inhibiitorite asendusravi osas, kui on võimalik proteiin C aktiivsuse jälgimine.

Annustamine

Annuse määramine peab igal individuaalsel juhul põhinema laboratoorsetel analüüsidel.

Ägedate episoodide ravi ja lühiajaline profülaktika (sh invasiivsed protseduurid)

Ravi algfaasis tuleb saavutada proteiin C 100%-line (1 RÜ/ml) aktiivsus ning ravi käigus peab aktiivsus jääma kõrgemaks kui 25%.

Algannus on soovitatavalt 60...80 RÜ/kg, määramaks eliminatsiooni ja poolväärtusaega. Proteiin C aktiivsuse määramist kromogeensete substraatide abil soovitatakse teostada nii enne ravi alustamist kui ravi ajal CEPROTIN'iga.

Annus tuleb määrata vastavalt proteiin C aktiivsuse laboratoorsele määramisele. Ägeda trombootilise episoodi puhul peab proteiin C aktiivsust määrama patsiendi seisundi stabiliseerumiseni iga 6 tunni möödudes, hiljem 2 korda ööpäevas ning alati enne järgmist süsti. Peab teadma, et proteiin C poolväärtusaeg võib oluliselt lüheneda fulminantse purpuri ning nahanekroosiga kulgeva ägeda tromboosi korral.

Kui ravivastus on CEPROTIN'i süsti järgselt rahuldav (möödetuna kromogeensete analüüsidega), võib annustamist astmeliselt vähendada kuni iga 12 tunni tagant annustamiseni, tagades minimaalse plasmataseme juures proteiin C aktiivsuse $> 25\%$ ($> 0,25$ RÜ/ml).

Kui patsient saab ravi haiguse ägedas faasis, võib proteiin C aktiivsus plasmas tõusta palju aeglasemalt. Individuaalse reaktsiooni suure varieeruvuse tõttu tuleb pidevalt jälgida CEPROTIN'i toimet hüübivuse parameetritele.

Profülaktiliselt proteiin C-d saavad patsiendid võivad vajada ravimi kõrgemat minimaalset sisaldust plasmas situatsioonides, kus esineb kõrgeenenud tromboosirisk (infektsioon, trauma või kirurgiline vahelesegamine).

Pikaajaline profülaktika

Pikaajaliseks profülaktikaks on ravimiannus 45...60 RÜ/kg iga 12 tunni tagant. Proteiin C aktiivsust tuleb mõõta, et tagada minimaalne sisaldus plasmas 25% või rohkem. Annust või infusioonide sagedust tuleb vastavalt kohandada.

Üksik- ja erandjuhtudel andis subkutaanne infusioon annuses 250...350 RÜ/kg veenisidendita patsientidel terapeutilise proteiin C taseme.

Kombineeritud ravi

Juhul kui patsiendil alustatakse pidevat profülaktilist suukaudset antikoagulantravi, tuleb proteiin C asendusravi katkestada alles siis, kui on saavutatud stabiilne antikoagulatiivne seisund (vt lõik 4.5). Lisaks on soovitatav alustada suukaudset antikoagulantravi väiksema annusega ja suurendada seda astmeliselt, mitte kasutada standardset küllastavat annust.

Antikoagulantide (eriti K-vitamiini antagonistid) ja proteiin C kombineeritud ravi alustamisel tuleb säilitada stabiilne proteiin C aktiivsus üle 0,25 RÜ/ml (kromogeenne) enne antikoagulatsiooniga alustamist. Soovitatav on hoolikalt jälgida rahvusvahelist normitud suhet (*international normalized ratio*, INR). Proteiin C kontsentradi ja suukaudsete antikoagulantide kombinatsiooni korral tuleb säilitada proteiin C minimaalne sisaldus plasmas 10% või rohkem.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Toetudes piiratud kliinilisele kogemusele lastel (aruanded ja uuringud, mis hõlmasid 83 patsienti), loetakse täiskasvanute annustusjuhend sobivaks ka vastsündinutel ja lastel (vt lõik 5.1).

Aktiveeritud proteiin C (activated protein C, APC) resistentsus

Puuduvad piisavad kliinilised uuringud tõestamaks CEPROTIN'i ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel esinevad **kombineeritult** nii kaasasündinud proteiin C puudulikkus, **kui ka** APC resistentsus.

Neeru- ja/või maksakahjustus

CEPROTIN'i ohutus ja efektiivsus neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Nende seisunditega patsientide ravimisel on nõutav patsientide eriti hoolikas jälgimine.

Manustamisviis

CEPROTIN'i manustatakse intravenoosse süstina pärast süstelahuse pulbri lahustamist steriilse süsteveega.

CEPROTIN'i tohib manustada maksimaalse süstimiskiirusega 2 ml minutis, v.a lastele kehakaaluga < 10 kg, mil süstimiskiirus ei tohi ületada 0,2 ml/kg/min.

Sarnaselt teistele intravenoossetele proteiinipreparaatidele võivad tekkida allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Kuna võivad tekkida ägedad ja eluohtlikud allergilised sümptomid, peavad manustamise ajal käeulatuses olema elustamisvahendid.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine või hiire valgu või hepariini suhtes, v.a eluohtlike trombootiliste tüsistuste korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Kuna ei saa välistada ülitundlikkuse esinemist ravimi suhtes, peab patsienti informeerima allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest nagu nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rinnus, raskendatud hingamine, vererõhu langus ja anafülaksia. Eelnimetatud sümptomite ilmnemisel peab patsient informeerima arsti. Soovitatav on ravimi manustamine koheselt katkestada.

Anafülaktilise šoki tekkimisel peab rakendama standardset šokiravi.

Inhibiitorid

Kui preparaati kasutatakse kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel, võivad aja jooksul tekkida proteiin C vastased inhibeervad antikehad.

Ülekantavad ained

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisest tulenevate infektsioonide vältimise standardsete meetodite hulka kuuluvad doonorite valik, individuaalsete donatsioonide ja plasmapuulide skriinimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja tõhusate tootmisprotseduuride kasutamine viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Hoolimata sellest ei saa inimese verest või plasmast valmistatud preparaate manustamisel täiesti välistada ülekanduvate patogeeni poolt tekitatud nakkushaigusi. See kehtib ka seni tundmata viiruste ja teiste patogeeni suhtes.

Tootmisprotseduurid on arvatavalt tõhusad kestaga viiruste nagu HIV, HBV, HCV ja kestata HAV viiruse vastu.

Kasutusel olevad meetmed võivad ilma kestata viiruste puhul nagu parvoviirus B19 olla piiratud efektiivsusega. Parvoviirus 19 infektsioon võib olla ohtlik rasedatele (loote infektsioon) ja immuunpuudulikkusega patsientidele või suurenenud erütropoeesiga (sh hemolüütiline aneemia) isikute jaoks.

Sobivat vaktsineerimist (hepatiit A ja B) tuleb kaaluda patsientidel, kes saavad regulaarselt / korduvalt inimplasmast pärinevaid C-proteiini preparaate.

Hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia (*heparin induced thrombocytopenia*, HIT)

CEPROTIN võib sisaldada hepariini jälgi. Võivad esineda hepariin-indutseeritud allergilised reaktsioonid, mida võib seostada trombotsüütide arvu kiire langusega (HIT). HIT-ga patsientidel võivad esineda sümptomid nagu arteriaalne ja venoosne tromboos, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK), purpur, petehhiad ja seedetrakti veritsus (veriroe). HIT-i kahtlusel tuleb koheselt määrata trombotsüütide arv ja vajadusel katkestada CEPROTIN-ravi. HIT-i äratundmist raskendab asjaolu, et nimetatud sümptomid võivad esineda ka raskekujulise kaasasündinud proteiin C puudulikkuse ägedas faasis. Patsiendid, kellel on esinenud HIT, peavad edaspidi vältima hepariini sisaldavaid preparaate.

Samaaegne antikoagulantravi kasutamine

Kliinilise kasutamise käigus on täheldatud veritsuse episoode, mis võivad olla põhjustatud samaaegsest antikoagulantravist (nt hepariin). Siiski ei saa täielikult välistada, et CEPROTIN-ravi jätkamine soodustas veritsuse episoode.

Natrium

Ravim sisaldab 22,5 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seni ei ole tuvastatud koostoimeid teiste ravimitega.

Koostoime vitamiin K antagonistidega

Patsientidel, kes alustavad ravi suukaudsete antikoagulantidega, mis kuuluvad vitamiin K antagonistide hulka (nt varfariin), võib tekkida mööduv hüperkoagulatiivne seisund, enne kui ilmneb soovitud antikoagulatiivne efekt. Seda mööduvat seisundit võib seletada sellega, et proteiin C-1, mis on ise vitamiin K-st sõltuv plasmavalk, on lühem poolväärtusaeg kui suuremal osal teistel vitamiin K-st sõltuvatel valkudel (nt II, IX ja X faktor). Seega langeb ravi algfaasis proteiin C aktiivsus kiiremini kui prokoagulantfaktoritel. Seetõttu peab antikoagulantravi algfaasis jätkama proteiin C asendusravi, kuni saavutatakse stabiilne antikoagulatsioon. Kuigi varfariin-indutseeritud nahanekroos võib tekkida ravi alustamisel kõikidel patsientidel, kuuluvad riskirühma siiski kaasasündinud proteiin C puudulikkusega isikud (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kuigi CEPROTIN'i on edukalt kasutatud proteiin C puudulikkusega rasedatel, pole selle ohutust inimrasedusele siiani tõestatud ühegi kontrollitud kliinilise uuringuga. Samuti puuduvad andmed selle kohta, kas proteiin C eritub rinnapiimaga. Seetõttu peab rasedatel ja imetavatel emadel kaaluma preparaadist saadava loodetava kasu ning võimaliku riski suhet ja kasutama seda vaid äärmisel vajadusel.

Teavet parvoviirus 19 infektsiooni kohta vt lõik 4.4.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CEPROTIN ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusomaduste kokkuvõte

Sarnaselt teiste intravenoosselt manustatavate ravimitega on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke. Patsiente tuleb ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest informeerida, siia hulka kuuluvad angioödeem, kõrvetav või torkav valu süstekohal, vappekülm, õhetus, nahalööve, pruuritus, generaliseerunud urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, naha kihelus, oksendamine ja raskendatud hingamine. Patsientidel tuleb soovitada selliste nähtude ilmnemisel koheselt arsti poole pöörduda (vt lõik 4.4).

Tabelina esitatud nimekiri kõrvaltoimetest

CEPROTINiga läbi viidud kliiniliste uuringute käigus täheldati 67-st patsiendist ühel kokku 3 kerget kõrvaltoimet (nahalööve ja pruuritus (liigitatud ülitundlikkuseks) ning pearinglus). Ühtekokku manustati 6375 CEPROTINI annust.

Sagedusi hinnati järgneva süsteemi alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed olid järgmised:

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Eelistermin | Sageduskategooria infusioonide põhjal |
|-----------------------|---------------|-------------|---------------------------------------|
| Immuunsüsteemi häired | ülitundlikkus | nahalööve | harv |
| | | pruuritus | harv |
| Närvisüsteemi häired | pearinglus | pearinglus | harv |

Turuletuleku järgne kogemus

Turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata:

Psühhiaatrilised häired: rahutus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: hüperhidroos

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: süstekoha reaktsioonid

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

CEPROTIN'i üleannustamise sümptomite kohta teated puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antitrombootilised ained, ATC-kood: B01AD12

Toimemehhanism

Proteiin C on K-vitamiinist sõltuv antikoagulatiivsete omadustega glükoproteiin, mida sünteesitakse maksas. See konverteeritakse trombiin/trombomoduliin-kompleksi poolt endoteeli pinnal APC-ks. APC on seriini proteaas, mis omab tugevat antikoagulatiivset toimet, eelkõige oma kofaktori, proteiin S juuresolekul. APC avaldab oma toimet V ja VIII faktori aktiivsete vormide inaktiveerimise kaudu, mis põhjustab trombiini moodustumise vähenemist. APC-l on samuti tuvastatud profibrinolüütilised toimed.

CEPROTIN'i intravenoosne manustamine põhjustab kohese, kuid ajutise proteiin C aktiivsuse tõusu plasmas. Proteiin C asendamist proteiin C puudulikkusega patsientidel teostatakse, et ravida või profülaktilise manustamise korral, vältida trombootilisi tüsistusi.

Kliiniline efektiivsus

Proteiin C kontsentradi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks viidi läbi prospektiivne mitmekeskuseline avatud randomiseerimata kolmeosaline II/III faasi kliiniline uuring raske kaasasündinud proteiin C puudulikkudega uuritavatel (oluline uuring 400101). Uuringus osales 18 raske kaasasündinud proteiin C puudulikkusega uuritavat, kelle oli proteiin C aktiivsus < 20% ja mediaanne vanus 5,8 aastat (vahemik 0...26 aastat). Pikaajalise profülaktika rühmas oli mediaanne vanus 2,8 aastat (vahemik 0...22 aastat). Kokku raviti CEPROTIN'iga 24 fulminantse purpuri, kumariini indutseeritud nahane kroosi ja teiste vaskulaarsete trombembooliliste juhtude episoodide 11 isikul. Analüüsi seitselt lühiajalise profülaktika kuuri enne operatsiooni või antikoagulantravi alustamist ja 8 pikaajalise profülaktika kuuri. Uuringu tulemused näitavad, et CEPROTIN on tõhus ägedate trombembooliliste episoodide ravis ja toetab CEPROTIN'i kasutamist nii lühi- kui pikaajaliseks trombembooliliseks profülaktiliseks raviks.

CEPROTIN'i kasutamise kogemust kajastavad ka haigusjuhtude kirjeldused ja kliiniline uuring 69 omandatud proteiin C puudulikkusega lapsel. Uuring on randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, leidmaks sobivat annust meningokokksepsise (IMAG 112) tõttu tekkinud omandatud proteiin C puudulikkuse korral. Tulemuste kohaselt on CEPROTIN lastel ja imikutel hästi talutav.

Nimetatud uuringutes, mis hõlmasid 87 patsienti, kasutatud annused viitavad, et täiskasvanud patsientidel kasutatavad annused on sobivad ka vastasündinutel ja lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi andmeid hinnati 21 asümptomaatilisel homosügootse või kahekordse heterosügootse proteiin C puudulikkusega isikul. Proteiin C aktiivsust plasmas mõõdeti kromogeensel analüüsil. Individuaalne poolväärtusaeg varieerus 4,4 kuni 15,8 tunni vahel, kui kasutati kambri mudelit, ning 4,9 kuni 14,7 tunni vahel mittekambrilise meetodi kasutamisel. Individuaalne inkrementaalne taastumine kõikus 0,50 kuni 1,76 [(RÜ/dl)/(RÜ/kg)]. Patsiendid erinesid teineteisest oluliselt kehakaalu, vanuse ja plasmamahu poolest.

Ägeda trombootilise haigusega patsientidel võib nii proteiin C taseme inkrementaalne tõus plasmas kui poolväärtusaeg olla oluliselt vähenenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

CEPROTIN'is sisalduv proteiin C on normaalne inimplasma komponent ning toimib sarnaselt endogeense proteiin C-ga. Seetõttu ei peeta vajalikuks eksperimentaalseid uuringuid võimalike tumorigeensete või mutageensete toimete kohta, eriti heteroloogsetel liikidel.

Ühekordse annuse toksilisuse testimine näitas, et isegi sellised annused, mis ületasid inimesele soovitatud annuse/kg kohta mitmekordselt (10-korda), ei mõjunud närilistele toksiliselt.

Amesi testiga tõestati, et CEPROTIN'il puudub mutageenne toime.

Korduva annuse toksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud, kuna eelnev kogemus hüübivusfaktoritega on näidanud selle piiratud väärtust. Liikidevahelise erinevuse tõttu tekib retsipient-liigil inimese proteiin C vastuvõtmisel paratamatult immuunvastus koos antikehade moodustumisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Inimese albumiin
Trinaatriumtsitraatdihüdraat
Naatriumkloriid

Lahusti

Steriliseeritud süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Valmislahus tuleb kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

500 RÜ ja 1 000 RÜ: CEPROTIN pulber pakendatakse kas I tüüpi (500 RÜ) või II tüüpi (1 000 RÜ) hüdrolüütilisest neutraalklaasist viaalidesse.

Lahusti pakendatakse I tüüpi hüdrolüütilisest neutraalklaasist viaalidesse. Pulbri ja lahusti viaalid on suletud butüülkummist korgiga.

Iga pakend sisaldab veel:

- 1 ülekandenõela
- 1 filtriga nõela

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lüofiliseeritud CEPROTIN süstelahuse pulber segada kaasasoleva lahustiga (steriliseeritud süstevesi), kasutades steriilset ülekandenõela. Loksuta õrnalt viaali, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast valmistamist on lahus värvitu või kergelt kollakas ja selge kuni kergelt opalestseeruv ja praktiliselt vaba nähtavatest osakestest.

Lahus tõmmatakse läbi steriilse filtriga nõela steriilsesse ühekordsesse süstlasse. Iga CEPROTIN viaali jaoks peab kasutama eraldi, kasutamata filtriga nõela. Kui lahuses esineb nähtavaid lahustumata osakesi, tuleb lahus hävitada.

Valmislahus tuleb koheselt ära kasutada, manustades intravenoosselt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/190/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. juuli 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuli 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEPROTIN 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimplasma proteiin C, mis on puhastatud hiire monoklonaalsete antikehade abil. CEPROTIN 1000 RÜ* on pulber, mis ühes viaalis sisaldab 1 000 RÜ inimese proteiin C-d. Lahjendatuna 10 ml steriilse süsteveega, on valmislahuse kontsentratsioon ligikaudu 100 RÜ/ml inimese proteiin C-d.

Tugevus (RÜ) on määratud vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) rahvusvahelisele standardile, kasutades kromogeense substraadi meetodit.

*Üks rahvusvaheline ühik (RÜ) proteiin C-d vastab amidolüütiliselt määratud proteiin C aktiivsusele ühes milliliitris normaalses plasmas.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

See ravimpreparaat sisaldab 44,9 mg naatriumit viaali kohta.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inimproteiin C, süstelahuse pulber ja lahusti.

Lüofiliseeritud valge või kreemjat värvi pulber või pude tahke aine. Pärast valmistamist on selle pH on vahemikus 6,7 ja 7,3 ning osmolaalsus ei ole alla 240 mosmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CEPROTIN on näidustatud fulminantse purpuri, kumariin-indutseeritud nahane kroosi ning veenitromboosi profülaktikaks ja raviks kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CEPROTIN ravi peab algama sellise arsti järelevalve all, kellel on eelnevaid kogemusi hüübivusfaktorite/inhibiitorite asendusravi osas, kui on võimalik proteiin C aktiivsuse jälgimine.

Annustamine

Annuse määramine peab igal individuaalsel juhul põhinema laboratoorsetel analüüsidel.

Ägedate episoodide ravi ja lühiajaline profülaktika (sh invasiivsed protseduurid).

Ravi algfaasis tuleb saavutada proteiin C 100%-line (1 RÜ/ml) aktiivsus ning ravi käigus peab aktiivsus jääma kõrgemaks kui 25%.

Algannus on soovitatavalt 60...80 RÜ/kg, määramaks eliminatsiooni ja poolväärtusaega. Proteiin C aktiivsuse määramist kromogeensete substraatide abil soovitatakse teostada nii enne ravi alustamist kui ravi ajal CEPROTIN'iga.

Annus tuleb määrata vastavalt proteiin C aktiivsuse laboratoorsele määramisele. Ägeda trombootilise episoodi puhul peab proteiin C aktiivsust määrama patsiendi seisundi stabiliseerumiseni iga 6 tunni möödudes, hiljem 2 korda ööpäevas ning alati enne järgmist süsti. Peab teadma, et proteiin C poolväärtusaeg võib oluliselt lüheneda fulminantse purpuri ning nahanekroosiga kulgeva ägeda tromboosi korral.

Kui ravivastus on CEPROTIN'i süsti järgselt rahuldav (möödetuna kromogeensete analüüsidega), võib annustamist astmeliselt vähendada kuni iga 12 tunni tagant annustamiseni, tagades minimaalse plasmataseme juures proteiin C aktiivsuse $> 25\%$ ($> 0,25$ RÜ/ml).

Kui patsient saab ravi haiguse ägedas faasis, võib proteiin C aktiivsus plasmas tõusta palju aeglasemalt. Individuaalse reaktsiooni suure varieeruvuse tõttu tuleb pidevalt jälgida CEPROTIN'i toimet hüübivuse parameetritele.

Profülaktiliselt proteiin C-d saavad patsiendid võivad vajada ravimi kõrgemat minimaalset sisaldust plasmas situatsioonides, kus esineb kõrgeenenud tromboosirisk (infektsioon, trauma või kirurgiline vahelesegamine).

Pikaajaline profülaktika

Pikaajaliseks profülaktikaks on ravimiannus 45...60 RÜ/kg iga 12 tunni tagant. Proteiin C aktiivsust tuleb mõõta, et tagada minimaalne sisaldus plasmas 25% või rohkem. Annust või infusioonide sagedust tuleb vastavalt kohandada

Üksik- ja erandjuhtudel andis subkutaanne infusioon annuses 250...350 RÜ/kg veenisisendita patsientidel terapeutilise proteiin C taseme.

Kombineeritud ravi

Juhul kui patsiendil alustatakse pidevat profülaktilist suukaudset antikoagulantravi, tuleb proteiin C asendusravi katkestada alles siis, kui on saavutatud stabiilne antikoagulatiivne seisund (vt lõik 4.5). Lisaks on soovitatav alustada suukaudset antikoagulantravi väiksema annusega ja suurendada seda astmeliselt, mitte kasutada standardset küllastavat annust.

Antikoagulantide (eriti K-vitamiini antagonistid) ja proteiin C kombineeritud ravi alustamisel tuleb säilitada stabiilne proteiin C aktiivsus üle 0,25 RÜ/ml (kromogeenne) enne antikoagulatsiooniga alustamist. Soovitatav on hoolikalt jälgida rahvusvahelist normitud suhet (*international normalized ratio*, INR). Proteiin C kontsentradi ja suukaudsete antikoagulantide kombinatsiooni korral tuleb säilitada proteiin C minimaalne sisaldus plasmas 10% või rohkem.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Toetudes piiratud kliinilisele kogemusele lastel (aruanded ja uuringud, mis hõlmasid 83 patsienti), loetakse täiskasvanute annustusjuhend sobivaks ka vastsündinutel ja lastel (vt lõik 5.1).

Aktiveeritud proteiin C (activated protein C, APC) resistentsus

Puuduvad piisavad kliinilised uuringud tõestamaks CEPROTIN'i ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel esinevad **kombineeritult** nii kaasasündinud proteiin C puudulikkus, **kui ka** APC resistentsus.

Neeru- ja/või maksakahjustus

CEPROTIN'i ohutus ja efektiivsus neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud. Nende seisunditega patsientide ravimisel on nõutav patsientide eriti hoolikas jälgimine.

Manustamisviis

CEPROTIN'i manustatakse intravenoosse süstina pärast süstelahuse pulbri lahustamist steriilse süsteveega.

CEPROTIN'i tohib manustada maksimaalse süstimiskiirusega 2 ml minutis, v.a lastel kehakaaluga < 10 kg, mil süstimiskiirus ei tohi ületada 0,2 ml/kg/min.

Sarnaselt teistele intravenoosetele proteiinipreparaatidele võivad tekkida allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Kuna võivad tekkida ägedad ja eluohtlikud allergilised sümptomid, peavad manustamise ajal käeulatuses olema elustamisvahendid.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või hiire valgu või hepariini suhtes, v.a eluohtlike trombootiliste tüsistuste korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Kuna ei saa välistada ülitundlikkuse esinemist ravimi suhtes, peab patsienti informeerima allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest nagu nõgestõbi, generaliseerunud urtikaaria, pigistustunne rinnus, raskendatud hingamine, vererõhu langus ja anafülaksia. Eelnimetatud sümptomite ilmnemisel peab patsient informeerima arsti. Soovitatav on ravimi manustamine koheselt katkestada.

Anafülaktilise šoki tekkimisel peab rakendama standardset šokiravi.

Inhibiitorid

Kui preparaati kasutatakse kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel, võivad aja jooksul tekkida proteiin C vastased inhibeerivad antikehad.

Ülekantavad ained

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimpreparaatide kasutamisest tulenevate infektsioonide vältimise standardsete meetodite hulka kuuluvad doonorite valik, individuaalsete donatsioonide ja plasmapuulide skriinimine spetsiifiliste infektsioonimarkerite suhtes ja tõhusate tootmisprotseduuride kasutamine viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks. Hoolimata sellest ei saa inimese verest või plasmast valmistatud preparaate manustamisel täiesti välistada ülekanduvate patogeeni poolt tekitatud nakkushaigusi. See kehtib ka seni tundmata viiruste ja teiste patogeeni suhtes.

Tootmisprotseduurid on arvatavalt tõhusad kestaga viiruste nagu HIV, HBV, HCV ja kestata HAV viiruse vastu. Kasutusel olevad meetmed võivad ilma kestata viiruste puhul nagu parvoviirus B19 olla piiratud efektiivsusega. Parvoviirus 19 infektsioon võib olla ohtlik rasedatele (loote infektsioon) ja immuunpuudulikkusega patsientidele või suurenenud erütropoeesiga (sh hemolüütiline aneemia) isikute jaoks.

Sobivat vaktsineerimist (hepatiit A ja B) tuleb kaaluda patsientidel, kes saavad regulaarselt / korduvalt inimplasmast pärinevaid C-proteiini preparaate.

Hepariinist põhjustatud trombotsütopeenia (*heparin induced thrombocytopenia*, HIT)

CEPROTIN võib sisaldada hepariini jälgi. Võivad esineda hepariin-indutseeritud allergilised reaktsioonid, mida võib seostada trombotsüütide arvu kiire langusega (HIT). HIT-ga patsientidel võivad esineda sümptomid nagu arteriaalne ja venoosne tromboos, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK), purpur, petehhiad ja seedetrakti veritsus (veriroe). HIT-i kahtlusel tuleb koheselt määrata trombotsüütide arv ja vajadusel katkestada CEPROTIN-ravi. HIT-i äratundmist raskendab asjaolu, et nimetatud sümptomid võivad esineda ka raskekujulise kaasasündinud proteiin C puudulikkuse ägedas faasis. Patsiendid, kellel on esinenud HIT, peavad edaspidi vältima hepariini sisaldavaid preparaate.

Samaaegne antikoagulantravi

Kliinilise kasutamise käigus on täheldatud veritsuse episoode, mis võivad olla põhjustatud samaaegsest antikoagulantravist (nt hepariin). Siiski ei saa täielikult välistada, et CEPROTIN-ravi jätkamine soodustas veritsuse episoode.

Naatrium

Ravim sisaldab 44,9 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seni ei ole tuvastatud koostoimeid teiste ravimitega.

Koostoimed vitamiin K antagonistidega

Patsientidel, kes alustavad ravi suukaudsete antikoagulantidega, mis kuuluvad vitamiin K antagonistide hulka (nt varfariin), võib tekkida mööduv hüperkoagulatiivne seisund, enne kui ilmneb soovitud antikoagulatiivne efekt. Seda mööduvat seisundit võib seletada sellega, et proteiin C-I, mis on ise vitamiin K-st sõltuv plasmavalk, on lühem poolväärtusaeg kui suuremal osal teistel vitamiin K-st sõltuvatel valkudel (nt II, IX ja X faktor). Seega langeb ravi algfaasis proteiin C aktiivsus kiiremini kui prokoagulantfaktoritel. Seetõttu peab antikoagulantravi algfaasis jätkama proteiin C asendusravi, kuni saavutatakse stabiilne antikoagulatsioon. Kuigi varfariin-indutseeritud nahanekroos võib tekkida ravi alustamisel kõikidel patsientidel, kuuluvad riskirühma siiski kaasasündinud proteiin C puudulikkusega isikud (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kuigi CEPROTIN'i on edukalt kasutatud proteiin C puudulikkusega rasedatel, pole selle ohutust inimrasedusele siiani tõestatud ühegi kontrollitud kliinilise uuringuga. Samuti puuduvad andmed selle kohta, kas proteiin C eritub rinnapiimaga. Seetõttu peab rasedatel ja imetavatel emadel kaaluma preparaadist saadava loodetava kasu ning võimaliku riski suhet ja kasutama seda vaid äärmisel vajadusel.

Teavet parvoviirus 19 infektsiooni kohta vt lõik 4.4.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

CEPROTIN ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusomaduste kokkuvõte

Sarnaselt teiste intravenoosselt manustatavate ravimitega on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke. Patsiente tuleb ülitundlikkusreaktsioonide varajastest nähtudest informeerida, siia kuuluvad angioödeem, kõrvetav või torkav valu süstekohal, vappekülm, õhetus, nahalööve, pruuritus, generaliseerunud urtikaaria, peavalu, nõgestõbi, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pigistustunne rinnus, naha kihelus, oksendamine ja raskendatud hingamine. Patsientidel tuleb soovitada selliste nähtude ilmnemisel kohe arsti poole pöörduda (vt lõik 4.4).

Tabelina esitatud nimekiri kõrvaltoimetest

CEPROTINiga läbi viidud kliiniliste uuringute käigus täheldati 67-st patsiendist ühel kokku 3 kerge kõrvaltoimet (nahalööve ja pruuritus (liigitatud ülitundlikkuseks) ning pearinglus). Ühtekokku manustati 6375 CEPROTINI annust.

Sagedusi hinnati järgneva süsteemi alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed olid järgmised:

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Eelistermin | Sageduskategooria infusioonide põhjal |
|-----------------------|---------------|-------------|---------------------------------------|
| Immuunsüsteemi häired | ülitundlikkus | nahalööve | harv |
| | | pruuritus | harv |
| Närvisüsteemi häired | pearinglus | pearinglus | harv |

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata:

Psühhiaatrilised häired: rahutus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: hüperhidroos

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: süstekoha reaktsioonid

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

CEPROTIN'i üleannustamise sümptomite kohta teated puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antitrombootilised ained, ATC-kood: B01AD12

Toimemehhanism

Proteiin C on K-vitamiinist sõltuv antikoagulatiivsete omadustega glükoproteiin, mida sünteesitakse maksas. See konverteeritakse trombiin/trombomoduliin-kompleksi poolt endoteeli pinnal APC-ks. APC on seriini proteaas, mis omab tugevat antikoagulatiivset toimet, eelkõige oma kofaktori, proteiin S juuresolekul. APC avaldab oma toimet V ja VIII faktori aktiivsete vormide inaktiveerimise kaudu, mis põhjustab trombiini moodustumise vähenemist. APC-l on samuti tuvastatud profibrinolüütilised toimed.

CEPROTIN'i intravenoosne manustamine põhjustab kohese, kuid ajutise proteiin C aktiivsuse taseme tõusu plasmas. Proteiin C asendamist proteiin C puudulikkusega patsientidel teostatakse selleks, et ravida, või profülaktilise manustamise korral, vältida trombootilisi tüsistusi.

Kliiniline efektiivsus

Proteiin C kontsentradi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks viidi läbi prospektiivne mitmekeskuseline avatud randomiseerimata kolmeosaline II/III faasi kliiniline uuring raske kaasasündinud proteiin C puudulikkudega uuritavatel (oluline uuring 400101). Uuringus osales 18 raske kaasasündinud proteiin C puudulikkusega uuritavat, kelle oli proteiin C aktiivsus < 20% ja medianne vanus 5,8 aastat (vahemik 0...26 aastat). Pikaajalise profülaktika rühmas oli medianne vanus 2,8 aastat (vahemik 0...22 aastat). Kokku raviti CEPROTIN'iga 24 fulminantse purpuri, kumariini indutseeritud nahanekroosi ja teiste vaskulaarsete trombembooliliste juhtude episoodide 11 isiku. Analüüsiti seitset lühiajalise profülaktika kuuri enne operatsiooni või antikoagulantravi alustamist ja 8 pikaajalise profülaktika kuuri. Uuringu tulemused näitavad, et CEPROTIN on tõhus ägedate trombembooliliste episoodide ravis ja toetab CEPROTIN'i kasutamist nii lühi- kui ka pikaajaliseks trombembooliliseks profülaktiliseks raviks.

CEPROTIN'i kasutamise kogemust kajastavad ka haigusjuhtude kirjeldused ja kliiniline uuring 69 omandatud proteiin C puudulikkusega lapsel. Uuring on randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, leidmaks sobivat annust meningokokksepsise (IMAG 112) tõttu tekkinud omandatud proteiin C puudulikkuse korral. Tulemuste kohaselt on CEPROTIN lastel ja imikutel hästi talutav.

Nimetatud uuringutes, mis hõlmasid 87 patsienti, kasutatud annused viitavad, et täiskasvanud patsientidel kasutatavad annused on sobivad ka vastsündinutel ja lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi andmeid hinnati 21 asümptomaatilisel homosügootse või kahekordse heterosügootse proteiin C puudulikkusega isikul. Proteiin C aktiivsust plasmas mõõdeti kromogeensel analüüsil. Individuaalne poolväärtusaeg varieerus 4,4 kuni 15,8 tunni vahel, kui kasutati kambri mudelit, ning 4,9 kuni 14,7 tunni vahel mittekambrilise meetodi kasutamisel. Individuaalne inkrementaalne taastumine kõikus 0,50 kuni 1,76 [(RÜ/dl)/(RÜ/kg)]. Patsiendid erinesid teineteisest oluliselt kehakaalu, vanuse ja plasmamahu poolest.

Ägeda trombootilise haigusega patsientidel võib nii proteiin C taseme inkrementaalne tõus plasmas kui poolväärtusaeg olla oluliselt vähenenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

CEPROTIN'is sisalduv proteiin C on normaalne inimplasma komponent ning toimib sarnaselt endogeense proteiin C-ga. Seetõttu ei peeta vajalikuks eksperimentaalseid uuringuid võimalike tumorigeensete või mutageensete toimete kohta, eriti heteroloogsetel liikidel.

Ühekordse annuse toksilisuse testimine näitas, et isegi sellised annused, mis ületasid inimesele soovitatud annuse/kg kohta mitmekordselt (10-korda), ei mõjunud närilistele toksiliselt.

Amesi testiga tõestati, et CEPROTIN'il puudub mutageenne toime.

Korduva annuse toksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud, kuna eelnev kogemus hüübivusfaktoritega on näidanud selle piiratud väärtust. Liikidevahelise erinevuse tõttu tekib retsipient-liigil inimese proteiin C vastuvõtmisel paratamatult immuunvastus koos antikehade moodustumisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Inimese albumiin
Trinaatriumsitraatdihüdraat
Naatriumkloriid

Lahusti

Steriliseeritud süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Valmislahus tuleb kasutada kohe.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

500 RÜ ja 1 000 RÜ: CEPROTIN pulber pakendatakse kas I tüüpi (500 RÜ) või II tüüpi (1 000 RÜ) hüdrolüütilisest neutraalklaasist viaalidesse.

Lahusti pakendatakse I tüüpi hüdrolüütilisest neutraalklaasist viaalidesse. Pulbri ja lahusti viaalid on suletud butüülkummist korgiga.

Iga pakend sisaldab veel:

- 1 ülekandenõela
- 1 filtriga nõela

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lüofiliseeritud CEPROTIN süstelahuse pulber segada kaasasoleva lahustiga (steriliseeritud süstevesi), kasutades steriilset ülekandenõela. Loksuta õrnalt viaali, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast valmistamist on lahus värvitu või kergelt kollakas ja selge kuni kergelt opalestseeruv ja praktiliselt vaba nähtavatest osakestest.

Lahus tõmmatakse läbi steriilse filtriga nõela steriilsesse ühekordsesse süstlasse. Iga CEPROTIN viaali jaoks peab kasutama eraldi, kasutamata filtriga nõela. Kui lahuses esineb nähtavaid lahustumata osakesi, tuleb lahus hävitada.

Valmislahus tuleb koheselt ära kasutada, manustades intravenoosselt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/01/190/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. juuli 2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuli 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Vienna
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEPROTIN 500 RÜ
Süstelahuse pulber ja lahusti
inimese proteiin C

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lahuse valmistamise järel sisaldab üks vial 100 RÜ/ml inimese proteiin C-d.

Kuna naatriumi hulk maksimaalses annuses võib ületada 200 mg ööpäevas, võib see osutada kahjulikuks patsientidele, kellel on näidustatud madala naatriumisaldusega dieet.

3. ABIAINED

Inimese albumiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat ja naatriumkloriid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Koostis:
Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks
Üks ülekandenõel ja üks filternõel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpakendis, et kaitsta valguse eest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/190/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ceprothin 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEPROTIN 500 RÜ
Süstelahuse pulber ja lahusti
inimese proteiin C
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Lahuse valmistamise järel sisaldab üks vial 100 RÜ/ml inimese proteiin C-d.

6. MUU

SÜSTEVEESI

Steriliseeritud süstevesi 5 ml

KÕLBIKKUSAEG

EXP

PARTII NUMBER

Lot

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEPROTIN 1 000 RÜ
Süstelahuse pulber ja lahusti
inimese proteiin C

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Lahuse valmistamise järel sisaldab üks vial 100 RÜ/ml inimese proteiin C-d.

3. ABIAINED

Inimese albumiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat ja naatriumkloriid.

Kuna naatriumi hulk maksimaalses annuses võib ületada 200 mg ööpäevas, võib see osutada kahjulikuks patsientidele, kellel on näidustatud madala naatriumisaldusega dieet.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Koostis:
Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks
Üks ülekandenõel ja üks filternõel

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida originaalpakendis, et kaitsta valguse eest.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/190/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ceprothin 1 000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEPROTIN
1 000 RÜ
Süstelahuse pulber ja lahusti
inimese proteiin C
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Lahuse valmistamise järel sisaldab üks vial 100 RÜ/ml inimese proteiin C-d.

6. MUU

SÜSTEVEESI

Steriliseeritud süstevesi 10 ml

KÕLBIKKUSAEG

EXP

PARTII NUMBER

Lot

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CEPROTIN 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti inimese proteiin C

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CEPROTIN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CEPROTIN'i kasutamist
3. Kuidas CEPROTIN'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CEPROTIN'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CEPROTIN ja milleks seda kasutatakse

CEPROTIN kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antitrombootilisteks aineteks. See ravim sisaldab looduslikku proteiin C-d, mida toodetakse maksas ja mida esineb teie veres. Proteiin C vähendab üleliigsete verehüüvete teket ja seetõttu ennetab/ravib veresoonesiseseid verehüübeid.

CEPROTIN on näidustatud kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel trombootilise ja hemorraagilise nahakärbumise (fulminantse purpuri) ennetamiseks ja raviks. CEPROTIN'i võib kasutada ka verd vedeldava ravimi (hüübimisvastane ravim kumariin) harvaesinevate tüsistuste raviks ja ennetamiseks, mis võib põhjustada raskeid nahakahjustusi (nekroos). Lisaks võib CEPROTIN'i kasutada verehüüvete (venoossed trombid) raviks.

2. Mida on vaja teada enne CEPROTIN'i kasutamist

CEPROTIN'i ei tohi kasutada

- kui te olete inimese proteiin C või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6), sh hiire valgu või hepariini suhtes allergiline.

Teatud eluohtlike trombootiliste komplikatsioonide korral võib teie arst siiski pidada vajalikuks ravi CEPROTIN'iga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CEPROTIN'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Olge eriti ettevaatlik, kui ilmnevad allergia sümptomid. Allergia sümptomiteks võivad olla lööve, nõgestõbi, hingamisraskused, madal vererõhk, pigistustunne rinnus ja šokk. Kui CEPROTIN'i manustamise käigus ilmnevad antud sümptomid, tuleb süstimine koheselt katkestada. Need sümptomid võivad kujutada endast allergilist reaktsiooni ravimi mistahes komponendile, hiire valgule või hepariinile. Ravimpreparaat võib tootmisprotsessi tulemusena sisaldada hepariini ja/või hiire valgu jälgi. Kui ilmneb antud reaktsioon, otsustab teie raviarst, milline ravi on teile kõige sobilikum.

Kui preparaati kasutatakse kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel, võivad aja jooksul tekkida proteiin C vastased inhibeerivad anti kehad, mis võivad pärssida proteiin C toimet ja seetõttu vähendada preparaadi efektiivsust. Seni ei ole seda kliinilistes uuringutes täheldatud.

Kui ravimeid valmistatakse inimverest või -plasmast, kasutatakse konkreetseid meetmeid infektsioonide edasiandmise vältimiseks patsientidele. Nende hulka kuuluvad vere- ja plasmadoonorite hoolikas valik, et välja lülitada need, kellel esineb nakkuste risk, ning iga donatsiooni ja plasmapuulide testimine viiruste/infektsioonide olemasolu suhtes. Nende toodete tootjad lülitavad valmistamisse ka vere või plasma töötlemisprotseduurid, mis suudavad viiruseid inaktiveerida või eemaldada. Hoolimata nendest meetmetest ei saa inimverest või -plasmast valmistatud toodete manustamisel täielikult välistada haigustekitajate ülekandumise võimalust. See kehtib ka seni tundmatute viiruste ja teiste haigustekitajate kohta.

Rakendatavaid meetmeid peetakse tõhusaks kestaga viiruste jaoks nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus ja C-hepatiidi viirus ning ilma kestata viiruste jaoks nagu A-hepatiidi viirus. Kasutusel olevad meetmed võivad ilma kestata viiruste puhul nagu parvoviirus B19 olla piiratud efektiivsusega. Parvoviirus 19 infektsioon võib olla ohtlik rasedatele (loote infektsioon) ja immuunpuudulikkusega või teatud tüüpi aneemiaga (nt sirprakuline aneemia või hemolüütiline aneemia) isikute jaoks.

Teie arst võib teile soovitada vaktsineerimist hepatiit A ja B vastu, kui saate regulaarselt / korduvalt inimplasmast pärinevaid C-proteiini preparaate.

Muud ravimid ja CEPROTIN

Puuduvad koostoimed teiste ravimitega.

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui teie ravi viiakse üle suukaudsetele verehüübivust vähendavatele ravimitele, peab ravi CEPROTIN'iga jätkuma seni, kuni suukaudne verehüübivust vähendav ravi on stabiliseerunud.

CEPROTIN koos toidu ja joogiga

Ei ole kohaldatav.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst otsustab, kas te võite raseduse või imetamise ajal CEPROTIN'i kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CEPROTIN ei oma toimet teie autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimele.

CEPROTIN sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab 22,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas CEPROTIN'i kasutada

CEPROTIN'i kasutatakse intravenoosselt (infusioon veeni). Seda manustatakse teile sellise arsti järelevalve all, kellel on eelnevaid kogemusi hüübivusfaktorite/inhibiitorite asendusravi osas, ja kui on võimalik proteiin C aktiivsuse jälgimine. Annus sõltub teie seisundist ja teie kehakaalust.

Annus

Annus, manustamissagedus ja ravi kestus oleneb proteiin C puudulikkuse astmest ning teie kliinilisest seisundist ja proteiin C tasemest teie vereplasmas. Annust tuleb kohandada vastavalt kliinilisele efektiivsusele ja laboratoorsetele parameetritele.

Ägedate episoodide ravi ja lühiajaline profülaktika

Ravi algfaasis tuleb saavutada proteiin C 100%-line (1 RÜ/ml) aktiivsus ning ravi käigus peab aktiivsus jääma kõrgemaks kui 25%.

Algannus peab olema 60...80 RÜ/kg. Teie arst teeb teile aeg-ajalt erinevaid vereanalüüse, et määrata, kui kaua püsib proteiin C teie organismis.

Proteiin C aktiivsuse määramine kromogeensete substraatidega peab toimuma nii enne ravi alustamist kui pidevalt CEPROTIN-ravi käigus.

Annus tuleb määrata vastavalt proteiin C aktiivsuse laboratoorsele määramisele. Ägeda trombootilise episoodi puhul peab proteiin C aktiivsust määrama patsiendi seisundi stabiliseerumiseni iga 6 tunni möödudes, hiljem 2 korda päevas ning alati enne järgmist süsti. Peab teadma, et proteiin C poolväärtusaeg võib oluliselt lüheneda fulminantse purpuri ning nahanekroosiga kulgeva ägeda tromboosi korral.

Kui ravivastus on CEPROTIN'i süsti järgselt rahuldav, võib annustamist astmeliselt vähendada kuni iga 12 tunni tagant annustamiseni, tagades minimaalse plasmataseme juures proteiin C aktiivsuse > 25%.

Kui te saate profülaktilist ravi proteiin C-ga, võib suurenenud tromboosiohuga olukordades (nt infektsioon, trauma või kirurgiline protseduur) olla vajalik selle ravimi kõrgemad minimaalsed kontsentratsioonid.

Pikaajaline profülaktika

Pikaajaliseks profülaktikaks on ravimiannus 45...60 RÜ/kg iga 12 tunni tagant. Proteiin C aktiivsust tuleb mõõta, et tagada minimaalne plasmataseme 25% või rohkem.

Harvadel juhtudel on subkutaanne infusioon annuses 250...350 RÜ/kg tekitanud terapeutilise plasma proteiin C taseme patientidel, kellel puudub intravenoosne juurdepääs.

Kui teil esineb neeru ja/või maksahaigus, palun informeerige sellest oma arsti, kuna ta võib pidada vajalikuks teie ravi korrigeerimist.

Kombineeritud ravi

Juhul kui te alustate profülaktilist suukaudset verehüübivusevastast ravi, tuleb proteiin C asendusravi lõpetada alles siis, kui verehüübivusvastane toime on stabiliseerunud (vt Oluline teave mõningate CEPROTIN'i koostisainete suhtes).

Antikoagulantide (eriti K-vitamiini antagonistid) ja proteiin C kombineeritud ravi alustamisel tuleb säilitada stabiilne proteiin C aktiivsuse tase üle 0,25 RÜ/ml enne antikoagulatsiooniga alustamist. Soovitav on hoolikalt jälgida rahvusvahelist normitud suhet (*international normalized ratio*, INR). Proteiin C kontsentraadi ja suukaudsete antikoagulantide kombinatsiooni korral tuleb säilitada proteiin C minimaalne sisaldus 10% või rohkem.

Kui teil esineb APC resistentsus, mis on veresoonte ummistumise riskifaktor kuni 5%-l Euroopa elanikkonnast, võib teie arst kohandada ravi vastavalt situatsioonile.

Manustamine

CEPROTIN'i manustatakse teile veenisiseste süstetena pärast süstelahuse valmistamist süstepulbrist ja steriliseeritud süsteveest. Selleks, et kasutatud ravimipartiide üle arvet pidada, on väga soovitatav, et toote nimi ja partii number iga kord üles märgitaks, kui seda teile manustatakse.

Lüofiliseeritud CEPROTIN süstelahuse pulber tuleb segada lahustiga (steriliseeritud süstevesi), kasutades selleks steriilset ülekandenõela. Viaali tuleb õrnalt loksutada, kuni kogu pulber on lahustunud.

Pärast lahustamist tõmmatakse valmislahus läbi steriilse filtriga nõela steriilsesse ühekordsesse süstlasse. CEPROTIN valmislahuse iga viaali jaoks peab kasutama eraldi nõela. Kui lahuses esineb nähtavaid lahustumata osakesi, tuleb lahus hävitada.

Valmislahus tuleb manustada koheselt veenisisese süstina.

CEPROTIN'i tuleb manustada maksimaalse süstimiskiirusega 2 ml minutis, v.a lastele kehakaaluga alla 10 kg, kus süstimiskiirus ei tohi ületada 0,2 ml/kg/min.

Kasutamata lahus, tühjad viaalid ning kasutatud nõelad ja süstlad nõuetekohaselt hävitada.

Manustamise sagedus ja kestus sõltuvad teie proteiin C puudulikkuse astmest, proteiin C tasemest teie vereplasmas ning tromboosi asukohast ja ulatusest.

Ägeda trombootilise episoodi puhul võib CEPROTIN'i manustada iga 6 tunni möödudes. Kui verehüübe moodustumise oht langeb, võib manustamise sagedust vähendada.

Kui te kasutate CEPROTIN'i rohkem, kui ette nähtud

Seni puuduvad teated CEPROTIN'i üleannustamise kohta.

Kui te unustate CEPROTIN'i kasutada

Pole kohaldatav.

Kui te lõpetate CEPROTIN'i kasutamise

Ärge lõpetage CEPROTIN'i kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

CEPROTIN'i manustamise järel võite täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

- Sarnaselt teiste veeniinfusioonina manustatavate ravimitega on võimalikud allergilised, sh rasked ja potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia). Peate olema tähelepanelik allergiliste reaktsioonide varajaste nähtude suhtes, nt kõrvetav või torkiv valu süstekohal, vappekülm, punetus, nahalööve, nõgestõbi, raskendatud hingamine, iiveldus, peavalu, uimasus, madal vererõhk ja pigistustunne rinnus.
- Kliiniliste uuringute käigus on harva (vähem kui 1 juhtum patsientidele manustatud 1000 annuse kohta) esinenud: sügelemine (pruuritus), lööve ja pearinglust.
- Turuletulekujärgselt on täheldatud rahutust, suurenenud higistamist ning süstekoha valu ja punetust.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CEPROTIN'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Valmislahus tuleb koheselt kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CEPROTIN sisaldab

Pulber:

- Toimeaine on inimese proteiin C
- Teised koostisosad on inimese albumiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat ja naatriumkloriid. Lahustina kasutatakse steriilset süstevett.

Kuidas CEPROTIN välja näeb ja pakendi sisu

CEPROTIN'i süstelahuse pulber ja lahusti on valge või kreemjat värvi pulber või pude tahke aine. Pärast valmistamist on lahus värvitu või kergelt kollakas ja selge kuni kergelt opalestseeruv ja praktiliselt vaba nähtavatest osakestest.

Iga pakend sisaldab ühte ülekandenõela ja ühte filternõela.

Müügiloa hoidja ja tootja

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Infoleht on viimati uuendatud .**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CEPROTIN 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti inimese proteiin C

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CEPROTIN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CEPROTIN'i kasutamist
3. Kuidas CEPROTIN'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CEPROTIN'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CEPROTIN ja milleks seda kasutatakse

CEPROTIN kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antitrombootilisteks aineteks. See ravim sisaldab looduslikku proteiin C-d, mida toodetakse maksas ja mida esineb teie veres. Proteiin C vähendab üleliigsete verehüüvete teket ja seetõttu ennetab/ravib veresoonesiseseid verehüübeid.

CEPROTIN on näidustatud kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel trombootilise ja hemorraagilise nahakärbumise (fulminantse purpuri) ennetamiseks ja raviks. CEPROTIN'i võib kasutada ka verd vedeldava ravimi (hüübimisvastane ravim kumariin) harvaesinevate tüsistuste raviks ja ennetamiseks, mis võib põhjustada raskeid nahakahjustusi (nekroos) Lisaks võib CEPROTIN'i kasutada verehüüvete (venoossed trombid) raviks.

2. Mida on vaja teada enne CEPROTIN'i kasutamist

CEPROTIN'i ei tohi kasutada

- kui te olete inimese proteiin C või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6), sh hiire valgu või hepariini suhtes allergiline.

Teatud eluohtlike trombootiliste komplikatsioonide korral võib teie arst siiski pidada vajalikuks ravi CEPROTIN'iga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CEPROTIN'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Olge eriti ettevaatlik, kui ilmnevad allergia sümptomid. Allergia sümptomiteks võivad olla lööve, nõgestõbi, hingamisraskused, madal vererõhk, pigistustunne rinnus ja šokk. Kui CEPROTIN'i manustamise käigus ilmnevad antud sümptomid, tuleb süstimine koheselt katkestada. Need sümptomid võivad kujutada endast allergilist reaktsiooni ravimi mistahes komponendile, hiire valgule või hepariinile. Ravimpreparaat võib tootmisprotsessi tulemusena sisaldada hepariini ja/või hiire valgu jälgi. Kui ilmneb antud reaktsioon, otsustab teie raviarst, milline ravi on teile kõige sobilikum.

Kui preparaati kasutatakse kaasasündinud proteiin C raske puudulikkusega patsientidel, võivad aja jooksul tekkida proteiin C vastased inhibeerivad anti kehad, mis võivad pärssida proteiin C toimet ja seetõttu vähendada preparaadi efektiivsust. Seni ei ole seda kliinilistes uuringutes täheldatud.

Kui ravimeid valmistatakse inimverest või -plasmast, kasutatakse konkreetseid meetmeid infektsioonide edasiandmise vältimiseks patsientidele. Nende hulka kuuluvad vere- ja plasmadoonorite hoolikas valik, et välja lülitada need, kellel esineb nakkuste risk, ning iga donatsiooni ja plasmapuulide testimine viiruste/infektsioonide olemasolu suhtes. Nende toodete tootjad lülitavad valmistamisse ka vere või plasma töötlemisprotseduurid, mis suudavad viiruseid inaktiveerida või eemaldada. Hoolimata nendest meetmetest ei saa inimverest või -plasmast valmistatud toodete manustamisel täielikult välistada haigustekitajate ülekandumise võimalust. See kehtib ka seni tundmatute viiruste ja teiste haigustekitajate kohta.

Rakendatavaid meetmeid peetakse tõhusaks kestaga viiruste jaoks nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV), B-hepatiidi viirus ja C-hepatiidi viirus ning ilma kestata viiruste jaoks nagu A-hepatiidi viirus. Kasutusel olevad meetmed võivad ilma kestata viiruste puhul nagu parvoviirus B19 olla piiratud efektiivsusega. Parvoviirus 19 infektsioon võib olla ohtlik rasedatele (loote infektsioon) ja immuunpuudulikkusega või teatud tüüpi aneemiaga (nt sirprakuline aneemia või hemolüütiline aneemia) isikute jaoks.

Teie arst võib teile soovitada vaktsineerimist hepatiit A ja B vastu, kui saate regulaarselt / korduvalt inimplasmast pärinevaid C-proteiini preparaate.

Muud ravimid ja CEPROTIN

Puuduvad koostoimed teiste ravimitega.

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui teie ravi viiakse üle suukaudsetele verehüübivust vähendavatele ravimitele, peab ravi CEPROTIN'iga jätkuma seni, kuni suukaudne verehüübivust vähendav ravi on stabiliseerunud.

CEPROTIN koos toidu ja joogiga

Ei ole kohaldatav.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst otsustab, kas te võite raseduse või imetamise ajal CEPROTIN'i kasutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CEPROTIN ei oma toimet teie autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimele.

CEPROTIN sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab 44,9 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 2,2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas CEPROTIN'i kasutada

CEPROTIN'i kasutatakse intravenoosselt (infusioon veeni). Seda manustatakse teile sellise arsti järelevalve all, kellel on eelnevaid kogemusi hüübivusfaktorite/inhibiitorite asendusravi osas, ja kui on võimalik proteiin C aktiivsuse jälgimine. Annus sõltub teie seisundist ja teie kehakaalust.

Annus

Annus, manustamissagedus ja ravi kestus oleneb proteiin C puudulikkuse astmest ning teie kliinilisest seisundist ja proteiin C tasemest teie vereplasmas. Annust tuleb kohandada vastavalt kliinilisele efektiivsusele ja laboratoorsetele parameetritele.

Ägedate episoodide ravi ja lühiajaline profülaktika

Ravi algfaasis tuleb saavutada proteiin C 100%-line (1 RÜ/ml) aktiivsus ning ravi käigus peab aktiivsus jääma kõrgemaks kui 25%.

Algannus peab olema 60...80 RÜ/kg. Teie arst teeb teile aeg-ajalt erinevaid vereanalüüse, et määrata, kui kaua püsib proteiin C teie organismis.

Proteiin C aktiivsuse määramine kromogeensete substraatidega peab toimuma nii enne ravi alustamist kui pidevalt CEPROTIN-ravi käigus.

Annus tuleb määrata vastavalt proteiin C aktiivsuse laboratoorsele määramisele. Ägeda trombootilise episoodi puhul peab proteiin C aktiivsust määrama patsiendi seisundi stabiliseerumiseni iga 6 tunni möödudes, hiljem 2 korda päevas ning alati enne järgmist süsti. Peab teadma, et proteiin C poolväärtusaeg võib oluliselt lüheneda fulminantse purpuri ning nahanekroosiga kulgeva ägeda tromboosi korral.

Kui ravivastus on CEPROTIN'i süsti järgselt rahuldav, võib annustamist astmeliselt vähendada kuni iga 12 tunni tagant annustamiseni, tagades minimaalse plasmataseme juures proteiin C aktiivsuse > 25%.

Kui te saate profülaktilist ravi proteiin C-ga, võib suurenenud tromboosiohuga olukordades (nt. infektsioon, trauma või kirurgiline protseduur) olla vajalik selle ravimi kõrgemad minimaalsed kontsentratsioonid.

Pikaajaline profülaktika

Pikaajaliseks profülaktikaks on ravimiannus 45...60 RÜ/kg iga 12 tunni tagant. Proteiin C aktiivsust tuleb mõõta, et tagada minimaalne plasmataseme 25% või rohkem.

Harvadel juhtudel on subkutaanne infusioon annuses 250...350 RÜ/kg tekitanud terapeutilise plasma proteiin C taseme patsientidel, kellel puudub intravenoosne juurdepääs.

Kui teil esineb neeru ja/või maksahaigus, palun informeerige sellest oma arsti, kuna ta võib pidada vajalikuks teie ravi korrigeerimist.

Kombineeritud ravi

Juhul kui te alustate profülaktilist suukaudset verehüübivusevastast ravi, tuleb proteiin C asendusravi lõpetada alles siis, kui verehüübivusvastane toime on stabiliseerunud (vt Oluline teave mõningate CEPROTIN'i koostisainete suhtes).

Antikoagulantide (eriti K-vitamiini antagonistid) ja proteiin C kombineeritud ravi alustamisel tuleb säilitada stabiilne proteiin C aktiivsuse tase üle 0,25 RÜ/ml enne antikoagulatsiooniga alustamist. Soovitav on hoolikalt jälgida rahvusvahelist normitud suhet (*international normalized ratio*, INR). Proteiin C kontsentraadi ja suukaudsete antikoagulantide kombinatsiooni korral tuleb säilitada proteiin C minimaalne sisaldus 10% või rohkem.

Kui teil esineb APC resistentsus, mis on veresoonte ummistumise riskifaktor kuni 5%-l Euroopa elanikkonnast, võib teie arst kohandada ravi vastavalt situatsioonile.

Manustamine

CEPROTIN'i manustatakse teile veenisestest süstetena pärast süstelahuse valmistamist süstepulbrist ja steriliseeritud süsteveest. Selleks, et kasutatud ravimipartiide üle arvet pidada, on väga soovitatav, et toote nimi ja partii number iga kord üles märgitaks, kui seda teile manustatakse.

Lüofiliseeritud CEPROTIN süstelahuse pulber tuleb segada lahustiga (steriliseeritud süstevesi), kasutades selleks steriilset ülekandenõela. Viaali tuleb õrnalt loksutada, kuni kogu pulber on lahustunud.

Pärast lahustamist tõmmatakse valmislahus läbi steriilse filtriga nõela steriilsesse ühekordsesse süstlasse. CEPROTIN valmislahuse iga viaali jaoks peab kasutama eraldi nõela. Kui lahuses esineb nähtavaid lahustumata osakesi, tuleb lahus hävitada.

Valmislahus tuleb manustada koheselt veenisisesest süstina.

CEPROTIN'i tuleb manustada maksimaalse süstimiskiirusega 2 ml minutis, v.a lastele kehakaaluga alla 10 kg, kus süstimiskiirus ei tohi ületada 0,2 ml/kg/min.

Kasutamata lahus, tühjad viaalid ning kasutatud nõelad ja süstlad nõuetekohaselt hävitada.

Manustamise sagedus ja kestus sõltuvad teie proteiin C puudulikkuse astmest, proteiin C tasemest teie vereplasmas ning tromboosi asukohast ja ulatusest.

Ägeda trombootilise episoodi puhul võib CEPROTIN'i manustada iga 6 tunni möödudes. Kui verehüübe moodustumise oht langeb, võib manustamise sagedust vähendada.

Kui te kasutate CEPROTIN'i rohkem kui ette nähtud

Seni puuduvad teated CEPROTIN'i üleannustamise kohta.

Kui te unustate CEPROTIN'i kasutada

Pole kohaldatav.

Kui te lõpetate CEPROTIN'i kasutamise

Ärge lõpetage CEPROTIN'i kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

CEPROTIN'i manustamise järel võite täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

- Sarnaselt teiste veeniinfusioonina manustatavate ravimitega on võimalikud allergilised, sh rasked ja potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia). Peate olema tähelepanelik allergiliste reaktsioonide varajaste nähtude suhtes, nt kõrvetav või torkiv valu süstekohal, vappekülm, punetus, nahalööve, nõgestõbi, raskendatud hingamine, iiveldus, peavalu, uimasus, madal vererõhk ja pigistustunne rinnus.
- Kliiniliste uuringute käigus on harva (vähem kui 1 juhtum patsientidele manustatud 1000 annuse kohta) esinenud: sügelemine (pruuritus), lööve ja pearinglus.
- Turuletulekujärgselt on täheldatud rahutust, suurenenud higistamist, süstekoha valu ning punetust.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CEPROTIN'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Valmislahus tuleb koheselt kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CEPROTIN sisaldab

Pulber:

- Toimeaine on inimese proteiin C
- Teised koostisosad on inimese albumiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat ja naatriumkloriid. Lahustina kasutatakse steriilset süstevett.

Kuidas CEPROTIN välja näeb ja pakendi sisu

CEPROTIN'i süstelahuse pulber ja lahusti on valge või kreemjat värvi pulber või pude tahke aine. Pärast valmistamist on lahus värvitu või kergelt kollakas ja selge kuni kergelt opalestseeruv ja praktiliselt vaba nähtavatest osakestest.

Iga pakend sisaldab ühte ülekandenõela ja ühte filternõela.

Müügiloa hoidja ja tootja

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Infoleht on viimati uuendatud .**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.