

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CEPROTIN 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen plasmasta saatu proteiini C on puhdistettu hiiren monoklonalisilla vasta-aineilla. CEPROTIN 500 IU* on injektiokuiva-aine, joka sisältää nimellisesti 500 IU:ta ihmisen proteiini C:tä pakkausta kohden. Kun kuiva-aine on liuotettu käyttövalmiiksi 5 ml:an pakkauksessa olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, valmiste sisältää noin 100 IU/ml ihmisen proteiini C:tä.

IU-pitoisuus määritetään Maailman terveysjärjestön (WHO) kansainväliseen standardiin kromogeenisella substraattimenetelmällä.

* Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) proteiini C:tä vastaa proteiini C:n amidolyyttisesti mitattua aktiiviteettia 1 ml:ssa tavallista plasmaa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 22,5 mg natriumia per injektiopullo.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Ihmisen proteiini C, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kylmäkuivattu valkea tai kerman värinen jauhe tai helposti hajoava kiinteä jauhekakku. Liuottamisen jälkeen liuoksen pH on 6,7 – 7,3 ja osmolaalisuus vähintään 240 mosmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CEPROTINIA käytetään äkilliseen voimakasoireiseen purppuraan (purpura fulminans) ja kumariini-ihonekroosin oireisiin potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos. Lisäksi CEPROTINIA käytetään lyhytaikaiseen ennalta ehkäisevään hoitoon potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos, jos yksi tai useampi seuraavista ehdoista täyttyy:

- leikkaus tai invasiivinen hoito on käsillä
- kumariinihoito on alkamassa
- kumariinihoito ei yksin ole riittävä hoitokeino
- kumariinihoito ei ole tarkoituksenmukaista

4.2 Annostus ja antotapa

CEPROTIN-hoito tulee aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hyytymistekijöiden/inhibiittorien korvaushoidoista, joissa proteiini C -aktiivisuuden mittaaminen on tarkoituksenmukaista.

Annostus

Annostus olisi jokaisessa yksittäistapauksessa arvioitava laboratoriokokeiden perusteella.

Proteiini C:n 100 %:n aktiivisuus pitäisi saavuttaa hoidon alussa ja aktiivisuuden ylittää 25 % hoidon ajan.

Alkuannokseksi suositellaan 60 – 80 IU/kg saannon ja puoliintumisajan määrittelemiseksi. Testejä, joissa käytetään kromogeenisiä substraatteja proteiini C:n plasmapitoisuuden mittaamisessa, suositellaan käytettäväksi ennen hoitoa ja sen aikana.

Annoksen määräämisen pitäisi perustua proteiini C:n aktiivisuuden laboratoriomäärityksiin. Akuuttivaiheen tromboositapauksissa arvo määritetään joka 6. tunti, kunnes potilaan tila on vakiintunut, sen jälkeen kaksi kertaa päivässä ja aina juuri ennen seuraavaa injektiota. On syytä muistaa, että proteiini C:n puoliintumisaika voi erittäin merkittävästi lyhentyä tietyissä kliinisissä tiloissa kuten ihonekrooseissa tai akuutissa tromboosissa, johon liittyy äkillinen voimakasoireinen purppura.

Akuuttivaiheessa olevien potilaiden proteiini C:n aktiivisuus saattaa kasvaa vähemmän. Yksittäistausten suuri vaihtelu viittaa siihen, että CEPROTININ teho hyytymistekijöihin olisi tarkastettava säännöllisesti.

Potilaita, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, pitää valvoa erityisen tarkasti. (ks. kohta 4.4)

Ihonalaisella infuusiolla on harvoissa ja poikkeuksellisissa tapauksissa aikaansaatu terapeutinen proteiini C:n pitoisuus plasmassa annoksella 250–350 IU/kg, kun lääkettä ei voitu antaa potilaalle laskimonsisäisesti.

Jos hoidoksi vaihdetaan pysyvä ennaltaehkäisevä, suun kautta otettava antikoagulanttilääkitys, proteiini C -korvaushoitoa pitää jatkaa siihen asti, kunnes antikoagulanttivaikutus on vakiintunut (ks. kohta 4.5). Lisäksi suun kautta otettava antikoagulanttilääkitys on suositeltava aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan tarpeen mukaan, sen sijaan että käytettäisiin vakiosuositusannoksia.

Proteiini C:tä profylaktisesti saavilla potilailla korkeammat minimitasot voivat olla aiheellisia tilanteissa, joissa tromboosiriski on kasvanut (kuten infektio, trauma tai kirurginen toimenpide).

CEPROTIN-hoidon turvallisuudesta ja tehokkuudesta on vain rajoitetusti tietoa sellaisilla potilailla, joilla on **sekä** vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos **että** APC-resistenssi.

Pediatriset potilaat

Saatavilla olevien tietojen mukaan aikuisten annostusohjetta voidaan käyttää myös vastasyntyneille ja lapsille (ks. kohta 5.1). Tiedot perustuvat 83 potilasta kattaviin raportteihin ja tutkimuksiin.

Antotapa

CEPROTIN annetaan injektiona laskimoon, kun injektiokuiva-aine on ensin liuotettu käyttövalmiiksi steriiliin injektioneisteisiin käytettävään veteen.

CEPROTIN injektoidaan korkeintaan nopeudella 2 ml/min. Alle 10 kg painavilla lapsilla injektio-opeus ei saa ylittää 0,2 ml/kg/min.

Kuten kaikki laskimoon annettavat proteiinituotteet myös CEPROTIN voi aiheuttaa allergistyyppisiä yliherkkyysoireita. Akuuttien ja hengenvaarallisten allergisten reaktioiden varalta CEPROTIN on annettava sellaisessa paikassa, jossa asianmukainen hoitovalmius on saatavilla.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valmisteen vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, hiiren proteiinille tai hepariinille, muutoin kuin hengenvaarallisia tromboottisia komplikaatioita hoidettaessa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Koska allergistyyppisten yliherkkyysreaktioiden riskiä ei voida täysin sulkea pois, potilaille on kerrottava tällaisten reaktioiden ensioireista kuten nokkosihottuma, levinnyt urtikaria, rinnanahdistus, pihisevä hengitys, matala verenpaine ja anafylaksia. Potilaan tulisi ilmoittaa tällaisista oireista lääkärille. Injektio tulee myös heti lopettaa.

Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa yleisen käytännön mukaisia sokin hoito-ohjeita.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Ei ole kokemuksia sellaisten potilaiden hoidosta, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, ja siksi suositellaan heidän valvomistaan erityisen tarkasti.

Inhibiittorit

Jos valmistetta annetaan potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos, heille saattaa kehittyä proteiini C:n vasta-aineita.

Taudinaiheuttajat

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, käytössä on vakiomenetelmiä infektioiden estämiseksi. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit, ja virusten inaktivoinnissa/poistossa käytetään tehokkaita menetelmiä. Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täydellisesti sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin HIV, HBV ja HCV sekä vaipatonta HAV-virusta vastaan.

Menetelmät eivät välttämättä tehoa sellaisiin vaipattomiin viruksiin kuin esim. parvovirus B19. Parvovirus B19 voi olla vaarallinen raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja sellaisille henkilöille, joilla on immuunivajavuus tai lisääntynyt erytropoieesi (esim. hemolyyttinen anemia).

Asianmukaisia rokotteita (hepatiitti A ja B) tulee harkita sellaisille potilaille, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta johdettuja proteiini C -valmisteita

Hepariinin aiheuttama trombosytopenia

CEPROTINISSA voi olla hepariinijäämiä. Hepariinin aiheuttamat allergiset reaktiot ovat mahdollisia. Allergiset reaktiot voidaan yhdistää nopeaan havaittavissa olevien trombosyyttien määrän vähenemiseen (hepariinin aiheuttama trombosytopenia [HIT]). HIT:tä sairastavilla potilailla voi esiintyä seuraavia oireita: valtimo- ja laskimotukokset, levinnyt suonensisäinen koagulaatio (DIC), purppura, verenpurkaukumat ja verinen ripuli (melena). Jos epäillään HIT:tä, trombosyyttien määrä on

heti määriteltävä, ja tarpeen mukaan CEPROTIN-hoito on lopetettava. HIT:n tunnistamista vaikeuttaa se, että taudin oireita voi esiintyä akuuttivaiheen potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos. HIT-potilaiden olisi syytä välttää hepariinia sisältävien lääkkeiden käyttöä.

Samanaikainen antikoagulanttilääkitys

Kliinisissä kokemuksissa on havaittu useita verenvuototapauksia. Samanaikainen antikoagulanttilääkitys (esim. hepariini) saattaa olla verenvuotojen syynä. Kuitenkaan ei ole täysin poissuljettua se, että CEPROTIN voi osaltaan myötävaikuttaa verenvuotojen esiintymiseen.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 22,5 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 1,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei toistaiseksi ole tietoja.

Yhteisvaikutukset K-vitamiiniantagonistien kanssa

Potilailla, jotka aloittavat hoidon suun kautta otettavilla K-vitamiiniantagonisteihin kuuluvilla antikoagulanteilla (esim. varfariini), voi esiintyä ohimenevä hyperkoaguloiva tila ennen kuin antikoagulaation haluttu vaikutus näkyy. Tämä ohimenevä tila voi johtua siitä, että proteiini C on K-vitamiinista riippuvainen plasmaproteiini, jolla on lyhyempi puoliintumisaika kuin useimmilla K-vitamiinista riippuvaisilla proteiineilla (esim. II, IX ja X). Tästä johtuen hoidon alkuvaiheissa proteiini C:n aktiivisuus heikentyy nopeammin kuin prokoagulanttitekijöiden vaikutus. Sen vuoksi potilaan alkaessa saada suun kautta otettavia antikoagulantteja, proteiini C:n korvaamista täytyy jatkaa, kunnes vakaa antikoagulaatiotaso on saavutettu. Vaikka varfariinin aiheuttama ihonekroosi voi ilmaantua kaikille potilaille, joita aletaan hoitaa suun kautta otettavilla antikoagulanteilla, erityisesti synnynnäisestä proteiini C:n puutteesta kärsivät potilaat kuuluvat riskiryhmään. (Ks. kohta 4.2.)

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Vaikka proteiini C:n puutoksesta kärsivät raskaana olevat naiset ovat turvallisesti käyttäneet CEPROTINIA, sen käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Myöskään proteiini C:n erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Siksi CEPROTINIA pitää käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeen. CEPROTIN-hoidon hyötyä on punnittava äidille ja sikiölle koituvaa riskiä vasten.

Lisätietoa parvovirus B19 -tartunnasta, ks. kohta 4.4.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

CEPROTINILLA ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kuten muillakin laskimoon annettavilla valmisteilla, allergistyyppiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia. Potilaille pitää kertoa yliherkkyysoireiden varhaisista merkeistä, joita voivat olla angioedeema, injektiokohdan poltto ja kirvely, vilunväreet, punastelu, ihottuma, kutina, laajalle levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, tihentyneet sydämenlyönnit, rinnanahdistus, kihelmöinti, oksentelu ja pihisevä hengitys. Potilaita pitää neuvoa ottamaan heti yhteys lääkäriinsä, mikäli näitä oireita ilmaantuu (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

CEPROTININ kliinisissä kokeissa raportoitiin 67 potilaasta 1:llä kaikkiaan 3 haittavaikutusta, jotka eivät olleet vakavia (ihottuma ja kutina [jotka luokiteltiin yliherkkyydeksi] ja huimaus). CEPROTINIA annettiin yhteensä 6 375 kertaa.

Yleisyydet on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset jakaantuivat seuraavasti:

| Elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus | Suosittelutermi | Yleisyysluokka infusioiden mukaan |
|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------|
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys | Ihottuma | Harvinainen |
| | | Kutina | Harvinainen |
| Hermosto | Huimaus | Huimaus | Harvinainen |

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen, ja näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta:

Psyykkiset häiriöt: levottomuus

Iho ja ihonalainen kudokset: voimakas hikoilu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: reaktio antopaikassa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

CEPROTININ antoon liittyvistä yliannostusoireista ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeet; ATC-koodi: B01AD12

Vaikutusmekanismi

Proteiini C on maksan tuottama K-vitamiinista riippuvainen antikoagulanttiglikoproteiini. Trombiini/-trombomoduliini-yhdiste muuttaa sen endoteelipinnalla aktivoituneeksi proteiini C:ksi (APC). APC on seriiniproteaasi, jolla on voimakas antikoaguloiva vaikutus erityisesti yhdessä sen kofaktorin proteiini S:n kanssa. APC vaikuttaa siten, että se inaktivoi V- ja VIII-tekijöiden aktivoituneet muodot, mikä vähentää trombiinin muodostumista. APC:llä on näytetty myös olevan fibriniä hajoittavia vaikutuksia.

Kun CEPROTINIA annetaan laskimoon, plasman proteiini C -pitoisuus nousee heti mutta vain tilapäisesti. Kun korvaushoitoa annetaan potilaille, joilla on proteiini C:n puutos, tromboottiset komplikaatiot saadaan hallintaan tai – jos hoitoa annetaan profylaktisesti – niiden syntyminen voidaan estää.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tehokkuusanalyysiin sisältyi 12 lyhytaikaista ennaltaehkäisevää hoitojaksoa ennen leikkausta tai syöpähoitoa sekä 7 pitkäaikaista hoitojaksoa.

Valmisteella ei ole tehty formaalisia kliinisiä tutkimuksia lapsille eikä vastasyntyneille, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos. Muita käyttöaiheita on tutkittu lapsilla useilla pienillä retrospektiivisillä ja prospektiivisillä tutkimuksilla. Käyttöaiheena oli äkillisen voimakasoireisen purppuran ja tromboottisen sairauden ehkäisy ja hoito. Tutkimuksessa oli mukana 14 potilasta, iältään 2 päivän ikäisestä nuoriin.

Pediatriset potilaat

CEPROTIN:n käytöstä on saatu kokemusta myös tapausraporteista ja kliinisestä tutkimuksesta 69 lapsipotilaalla, joilla on hankittu proteiini C:n puutos. Satunnaistetulla lumekontrolloidulla kaksoissokkotutkimuksella etsittiin annostusta hankitun proteiini C:n puutokseen, jonka on aiheuttanut meningokokin aiheuttama verenmyrkytys (IMAG 112). Tulosten mukaan CEPROTIN on hyvin siedetty lapsilla.

Edellä mainituissa tutkimuksissa käytettyjä annostuksia on tutkittu 83 potilaalla. Tutkimukset osoittavat, että aikuisten annostusohjetta voidaan käyttää myös vastasyntyneille ja lapsille.

Ihonalaisella infuusiolla on harvoissa ja poikkeuksellisissa tapauksissa aikaansaatu terapeuttinen proteiini C:n pitoisuus plasmassa annoksella 250–350 IU/kg, kun lääkettä ei voitu antaa potilaalle laskimonsisäisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisessä tutkimuksessa tutkittiin 21 oireetonta potilasta, joilla oli homo- tai heterotsygoottinen proteiini C:n puute. Proteiini C:n plasman aktiivisuus mitattiin kromogeenisella menetelmällä. Yksilölliset puoliintumisajat vaihtelivat 4,4 tunnista 15,8 tuntiin tilamallia käytettäessä ja 4,9 tunnista 14,7, tuntiin silloin, kun tilamallia ei käytetty. Yksilöllinen saanto oli välillä 0,50–1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Potilaiden iässä, painossa ja plasman määrässä oli suuria eroja.

Akuuttia tromboottista sairautta sairastavilla potilailla sekä proteiini C:n puoliintumisaika voi olla huomattavasti lyhentynyt että plasmapitoisuuden nousu saattaa olla huomattavasti pienempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

CEPROTIN:n sisältämä proteiini C on ihmisen plasman normaali osa ja toimii ihmisen oman proteiini C:n tavoin. Siksi tutkimuksia valmisteiden syöpää aiheuttavista tai mutageenisista vaikutuksista etenkin muilla heterologisilla lajeilla ei pidetä tarpeellisina.

Toksisuustutkimus kerta-annoksilla osoitti, että sellaisetkaan annokset, jotka olivat monta kertaa suositusannosta suuremmat ihmisen painokiloa kohti suhteutettuna (10-kertaiset), eivät aiheuttaneet myrkyvaikutuksia jyrksijöillä.

CEPROTINISTA ei löytynyt mutageeneja tehdyssä Amesin testissä.

Toistettuja toksisuuskokeita ei ole tehty, koska koagulanteista saadun aiemman kokemuksen perusteella niillä on huomattu olevan vain vähän merkitystä. Kokeissa käytetyn lajin proteiini C:n ja ihmisen proteiini C:n välillä oleva ero johtaa vääjäämättä vasta-aineita muodostavaan immuunireaktioon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Ihmisen albumiini
Trinatriumsitraattidihydraatti
Natriumkloridi

Liuotin

Steriili injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Käyttövalmiiksi liuotettu valmiste on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

500 IU ja 1.000 IU CEPROTIN injektiokuiva-aine on joko hydrolyyttisestä tyyppi I (500 IU) tai hydrolyyttisestä tyyppi II (1.000 IU) neutraalilasista valmistetussa injektiopullossa. Liuotin on hydrolyyttisestä tyyppi I neutraalilasista valmistetussa injektiopullossa. Sekä kuiva-ainettä liuotinpullossa on butyylikumikorkki.

Pakkauksessa on lisäksi yksi siirtoneula ja yksi suodatinneula.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuota kylmäkuivattu CEPROTIN injektiokuiva-aine käyttövalmiiksi pakkauksessa olevalla liuottimella (steriili injektionesteisiin käytettävä vesi) steriiliä siirtoneulaa käyttäen. Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liennut. Liuottamisen jälkeen liuos on väritön tai hieman kellertävä ja kirkas tai hieman opalisoiva eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Liuos vedetään steriilin suodatinneulan läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun. Kunkin liuotetun CEPROTIN-injektiopullollisen siirtoon tulee käyttää uutta, aiemmin käyttämätöntä suodatinneulaa. Liuos tulee hävittää, jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia.

Valmis liuos tulee antaa heti laskimoinjektiona.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/01/190/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CEPROTIN 1.000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen plasmasta saatu proteiini C on puhdistettu hiiren monoklonalisilla vasta-aineilla. CEPROTIN 1.000 IU* on injektiokuiva-aine, joka sisältää nimellisesti 1.000 IU:ta ihmisen proteiini C:tä pakkausta kohden. Kun kuiva-aine on liuotettu käyttövalmiiksi 10 ml:an pakkauksessa olevaa steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, valmiste sisältää noin 100 IU/ml ihmisen proteiini C:tä.

IU-pitoisuus määritetään Maailman terveysjärjestön (WHO) kansainväliseen standardiin kromogeenisella substraattimenetelmällä.

* Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) proteiini C:tä vastaa proteiini C:n amidolyyttisesti mitattua aktiiviteettia 1 ml:ssa tavallista plasmata.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 44,9 mg natriumia per injektiopullo. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Ihmisen proteiini C, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kylmäkuivattu valkea tai kerman värinen jauhe tai helposti hajoava kiinteä jauhekakku. Liuottamisen jälkeen liuoksen pH on 6,7 – 7,3 ja osmolaalisuus vähintään 240 mosmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CEPROTININ käytetään äkilliseen voimakasoireiseen purppuraan (purpura fulminans) ja kumariini-ihonekroosin oireisiin potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos. Lisäksi CEPROTINIA käytetään lyhytaikaiseen ennalta ehkäisevään hoitoon potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos, jos yksi tai useampi seuraavista ehdoista täyttyy:

- leikkaus tai invasiivinen hoito on käsillä
- kumariinihoito on alkamassa
- kumariinihoito ei yksin ole riittävä hoitokeino
- kumariinihoito ei ole tarkoituksenmukaista

4.2 Annostus ja antotapa

CEPROTIN-hoito tulee aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hyytymistekijöiden/inhibiittorien korvaushoidoista, joissa proteiini C -aktiivisuuden mittaaminen on tarkoituksenmukaista.

Annostus

Annostus olisi jokaisessa yksittäistapauksessa arvioitava laboratoriokokeiden perusteella.

Proteiini C:n 100 %:n aktiivisuus pitäisi saavuttaa hoidon alussa ja aktiivisuuden ylittää 25 % hoidon ajan.

Alkuannokseksi suositellaan 60 – 80 IU/kg saannon ja puoliintumisajan määrittelemiseksi. Testejä, joissa käytetään kromogeenisia substraatteja proteiini C:n plasmapitoisuuden mittaamisessa, suositellaan käytettäväksi ennen hoitoa ja sen aikana.

Annoksen määräämisen pitäisi perustua proteiini C:n aktiivisuuden laboratoriomäärittelyyn. Akuuttivaiheen tromboositapauksissa arvo määritetään joka 6. tunti, kunnes potilaan tila on vakiintunut, sen jälkeen kaksi kertaa päivässä ja aina juuri ennen seuraavaa injektiota. On syytä muistaa, että proteiini C:n puoliintumisaika voi erittäin merkittävästi lyhentyä tietyissä kliinisissä tiloissa kuten ihonekrooseissa tai akuutissa tromboosissa, johon liittyy äkillinen voimakasoireinen purppura.

Akuuttivaiheessa olevien potilaiden proteiini C:n aktiivisuus saattaa kasvaa vähemmän. Yksittäistapausten suuri vaihtelu viittaa siihen, että CEPROTININ teho hyytymistekijöihin olisi tarkastettava säännöllisesti.

Potilaita, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt pitää valvoa erityisen tarkasti. (ks. kohta 4.4)

Ihonalaisella infuusiolla on harvoissa ja poikkeuksellisissa tapauksissa aikaansaatu terapeutinen proteiini C:n pitoisuus plasmassa annoksella 250–350 IU/kg, kun lääkettä ei voitu antaa potilaalle laskimonsisäisesti.

Jos hoidoksi vaihdetaan pysyvä ennaltaehkäisevä, suun kautta otettava antikoagulanttilääkitys, proteiini C -korvaushoitoa pitää jatkaa siihen asti, kunnes antikoagulanttivaikutus on vakiintunut (ks. kohta 4.5). Lisäksi suun kautta otettava antikoagulanttilääkitys on suositeltava aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan tarpeen mukaan, sen sijaan että käytettäisiin vakiosuositusannoksia.

Proteiini C:tä profylaktisesti saavilla potilailla korkeammat minimitasot voivat olla aiheellisia tilanteissa, joissa tromboosiriski on kasvanut (kuten infektio, trauma tai kirurginen toimenpide).

CEPROTIN-hoidon turvallisuudesta ja tehokkuudesta on vain rajoitetusti tietoa sellaisilla potilailla, joilla on **sekä** vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos **että** APC-resistenssi.

Pediatriset potilaat

Saatavilla olevien tietojen mukaan aikuisten annostusohjetta voidaan käyttää myös vastasyntyneille ja lapsille (ks. kohta 5.1). Tiedot perustuvat 83 potilasta kattaviin raportteihin ja tutkimuksiin.

Antotapa

CEPROTIN annetaan injektiona laskimoon, kun injektiokuiva-aine on ensin liuotettu käyttövalmiiksi steriiliin injektioneesteisiin käytettävään veteen.

CEPROTIN injektoidaan korkeintaan nopeudella 2 ml/min. Alle 10 kg painavilla lapsilla injektio-opeus ei saa ylittää 0,2 ml/kg/min.

Kuten kaikki laskimoon annettavat proteiinituotteet myös CEPROTIN voi aiheuttaa allergistyyppisiä yliherkkyysoireita. Akuuttien ja hengenvaarallisten allergisten reaktioiden varalta CEPROTIN on annettava sellaisessa paikassa, jossa asianmukainen hoitovalmius on saatavilla.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valmisteen vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, hiiren proteiinille tai hepariinille, muutoin kuin hengenvaarallisia tromboottisia komplikaatioita hoidettaessa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Koska allergistyyppisten yliherkkyysreaktioiden riskiä ei voida täysin sulkea pois, potilaille on kerrottava tällaisten reaktioiden ensioireista kuten nokkosihottuma, levinnyt urtikaria, rinnanahdistus, pihisevä hengitys, matala verenpaine ja anafylaksia. Potilaan tulisi ilmoittaa tällaisista oireista lääkärille. Injektio tulee myös heti lopettaa.

Jos potilas joutuu sokkiin, tulee noudattaa yleisen käytännön mukaisia sokin hoito-ohjeita.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Ei ole kokemuksia sellaisten potilaiden hoidosta, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, ja siksi suositellaan heidän valvomistaan erityisen tarkasti.

Inhibiittorit

Jos valmistetta annetaan potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos, heille saattaa kehittyä proteiini C:n vasta-aineita.

Taudinaiheuttajat

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, käytössä on vakiomenetelmiä infektioiden estämiseksi. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset tunnusmerkit, ja virusten inaktivoinnissa/poistossa käytetään tehokkaita menetelmiä. Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täydellisesti sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin HIV, HBV ja HCV sekä vaipatonta HAV-virusta vastaan.

Menetelmät eivät välttämättä tehoa sellaisiin vaipattomiin viruksiin kuin esim. parvovirus B19. Parvovirus 19 voi olla vaarallinen raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja sellaisille henkilöille, joilla on immuunivajavuus tai lisääntynyt erytropoieesi (esim. hemolyyttinen anemia).

Asianmukaisia rokotteita (hepatiitti A ja B) tulee harkita sellaisille potilaille, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta johdettuja proteiini C -valmisteita.

Hepariinin aiheuttama trombosytopenia

CEPROTINISSA voi olla hepariinijäämiä. Hepariinin aiheuttamat allergiset reaktiot ovat mahdollisia. Allergiset reaktiot voidaan yhdistää nopeaan havaittavissa olevien trombosyyttien määrän vähenemiseen (hepariinin aiheuttama trombosytopenia, HIT). HIT:tä sairastavilla potilailla voi esiintyä seuraavia oireita: valtimo- ja laskimotukokset, levinnyt suonensisäinen koagulaatio (DIC),

purppura, verenpurkaumat ja verinen ripuli (melena). Jos epäillään HIT:tä, trombosyyttien määrä on heti määriteltävä, ja tarpeen mukaan CEPROTIN-hoito on lopetettava. HIT:n tunnistamista vaikeuttaa se, että taudin oireita voi esiintyä akuuttivaiheen potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos. HIT-potilaiden olisi syytä välttää hepariinia sisältävien lääkkeiden käyttöä.

Samanaikainen antikoagulanttilääkitys

Kliinisissä kokemuksissa on havaittu useita verenvuototapauksia. Samanaikainen antikoagulanttilääkitys (esim. hepariini) saattaa olla verenvuotojen syytä. Kuitenkaan ei ole täysin poissuljettua se, että CEPROTIN voi osaltaan myötävaikuttaa verenvuotojen esiintymiseen.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 44,9 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 2,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei toistaiseksi ole tietoja.

Yhteisvaikutukset K-vitamiiniantagonistien kanssa

Potilailla, jotka aloittavat hoidon suun kautta otettavilla K-vitamiiniantagonisteihin kuuluvilla antikoagulanteilla (esim. varfariini), voi esiintyä ohimenevä hyperkoaguloiva tila ennen kuin antikoagulaation haluttu vaikutus näkyy. Tämä ohimenevä tila voi johtua siitä, että proteiini C on K-vitamiinista riippuvainen plasmaproteiini, jolla on lyhyempi puoliintumisaika kuin useimmilla K-vitamiinista riippuvaisilla proteiineilla (esim. II, IX ja X). Tästä johtuen hoidon alkuvaiheissa proteiini C:n aktiivisuus heikentyy nopeammin kuin prokoagulantitekiäjäiden vaikutus. Sen vuoksi potilaan alkaessa saada suun kautta otettavia antikoagulantteja, proteiini C:n korvaamista täytyy jatkaa, kunnes vakaa antikoagulaatiotaso on saavutettu. Vaikka varfariinin aiheuttama ihonekroosi voi ilmaantua kaikille potilaille, joita aletaan hoitaa suun kautta otettavilla antikoagulanteilla, erityisesti synnynnäisestä proteiini C:n puutteesta kärsivät potilaat kuuluvat riskiryhmään. (Ks. kohta 4.2.)

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Vaikka proteiini C:n puutoksesta kärsivät raskaana olevat naiset ovat turvallisesti käyttäneet CEPROTINIA, sen käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Myöskään proteiini C:n erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Siksi CEPROTINIA pitää käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeen. CEPROTIN-hoidon hyötyä on punnittava äidille ja sikiölle koituvaa riskiä vasten.

Lisätietoa parvovirus B19 -tartunnasta, ks. kohta 4.4.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

CEPROTINILLA ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kuten muillakin laskimoon annettavilla valmisteilla, allergistyyppiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia. Potilaille pitää kertoa yliherkkyysoireiden varhaisista merkeistä, joita voivat olla angioedeema, injektiokohdan poltto ja kirvely, vilunväreet, punastelu, ihottuma, kutina, laajalle levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, tihentyneet sydämenlyönnit, rinnanahdistus, kihelmöinti, oksentelu ja pihisevä hengitys. Potilaita pitää neuvoa ottamaan heti yhteys lääkäriinsä, mikäli näitä oireita ilmaantuu (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

CEPROTININ kliinisissä kokeissa raportoitiin 67 potilaasta 1:llä kaikkiaan 3 haittavaikutusta, jotka eivät olleet vakavia (ihottuma ja kutina [jotka luokiteltiin yliherkkydeksi] ja huimaus). CEPROTINIA annettiin yhteensä 6 375 kertaa.

Yleisyydet on arvioitu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Valmisteen käyttöön liittyvät haittavaikutukset jakaantuivat seuraavasti:

| Elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus | Suosittelu termi | Yleisyysluokka infuusioiden mukaan |
|------------------------------|-----------------------|-------------------------|---|
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys | Ihottuma | Harvinainen |
| | | Kutina | Harvinainen |
| Hermosto | Huimaus | Huimaus | Harvinainen |

Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen, ja näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta:

Psyykkiset häiriöt: levottomuus

Iho ja ihonalainen kudokset: voimakas hikoilu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: reaktio antopaikassa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

CEPROTININ antoon liittyvistä yliannostusoireista ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeet; ATC-koodi: B01AD12

Vaikutusmekanismi

Proteiini C on maksan tuottama K-vitamiinista riippuvainen antikoagulanttglykoproteiini. Trombiini/-trombomoduliini-yhdiste muuttaa sen endoteelipinnalla aktivoituneeksi proteiini C:ksi (APC). APC on seriiniproteaasi, jolla on voimakas antikoaguloiva vaikutus erityisesti yhdessä sen kofaktorin proteiini S:n kanssa. APC vaikuttaa siten, että se inaktivoi V- ja VIII-tekijöiden aktivoituneet muodot, mikä vähentää trombiinin muodostumista. APC:llä on näytetty myös olevan fibriniä hajoittavia vaikutuksia.

Kun CEPROTINIA annetaan laskimoon, plasman proteiini C -pitoisuus nousee heti mutta vain tilapäisesti. Kun korvaushoitoa annetaan potilaille, joilla on proteiini C:n puutos, tromboottiset komplikaatiot saadaan hallintaan tai – jos hoitoa annetaan profylaktisesti – niiden syntyminen voidaan estää.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tehokkuusanalyysiin sisältyi 12 lyhytaikaista ennaltaehkäisevää hoitojaksoa ennen leikkausta tai syöpähoitoa sekä 7 pitkäaikaista hoitojaksoa.

Valmisteella ei ole tehty formaalisia kliinisiä tutkimuksia lapsille eikä vastasyntyneille, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos. Muita käyttöaiheita on tutkittu lapsilla useilla pienillä retrospektiivisillä ja prospektiivisillä tutkimuksilla. Käyttöaiheena oli äkillisen voimakasoireisen purppuran ja tromboottisen sairauden ehkäisy ja hoito. Tutkimuksessa oli mukana 14 potilasta, iältään 2 päivän ikäisestä nuoriin.

Pediatriset potilaat

CEPROTIN:n käytöstä on saatu kokemusta myös tapausraporteista ja kliinisestä tutkimuksesta 69 lapsipotilaalla, joilla on hankittu proteiini C:n puutos. Satunnaistetulla lumekontrolloidulla kaksoissokkotutkimuksella etsittiin annostusta hankitun proteiini C:n puutokseen, jonka on aiheuttanut meningokokin aiheuttama verenmyrkytys (IMAG 112). Tulosten mukaan CEPROTIN on hyvin siedetty lapsilla.

Edellä mainituissa tutkimuksissa käytettyjä annostuksia on tutkittu 83 potilaalla. Tutkimukset osoittavat, että aikuisten annostusohjetta voidaan käyttää myös vastasyntyneille ja lapsille.

Ihonalaisella infuusiolla on harvoissa ja poikkeuksellisissa tapauksissa aikaansaatu terapeuttinen proteiini C:n pitoisuus plasmassa annoksella 250–350 IU/kg, kun lääkettä ei voitu antaa potilaalle laskimonsisäisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisessä tutkimuksessa tutkittiin 21 oireetonta potilasta, joilla oli homo- tai heterotsygoottinen proteiini C:n puute. Proteiini C:n plasman aktiivisuus mitattiin kromogeenisella menetelmällä. Yksilölliset puoliintumisajat vaihtelivat 4,4 tunnista 15,8 tuntiin tilamallia käytettäessä ja 4,9 tunnista 14,7, tuntiin silloin, kun tilamallia ei käytetty. Yksilöllinen saanto oli välillä 0,50–1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Potilaiden iässä, painossa ja plasman määrässä oli suuria eroja.

Akuuttia tromboottista sairautta sairastavilla potilailla sekä proteiini C:n puoliintumisaika voi olla huomattavasti lyhentynyt että plasmapitoisuuden nousu saattaa olla huomattavasti pienempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

CEPROTIN:n sisältämä proteiini C on ihmisen plasman normaali osa ja toimii ihmisen oman proteiini C:n tavoin. Siksi tutkimuksia valmisteen syöpää aiheuttavista tai mutageenisista vaikutuksista etenkin muilla heterologisilla lajeilla ei pidetä tarpeellisina.

Toksisuustutkimus kerta-annoksilla osoitti, että sellaisetkaan annokset, jotka olivat monta kertaa suositusannosta suuremmat ihmisen painokiloa kohti suhteutettuna (10-kertaiset), eivät aiheuttaneet myrkyvaikutuksia jyrksijöillä.

CEPROTINISTA ei löytynyt mutageeneja tehdyssä Amesin testissä.

Toistettuja toksisuuskokeita ei ole tehty, koska koagulanteista saadun aiemman kokemuksen perusteella niillä on huomattu olevan vain vähän merkitystä. Kokeissa käytetyn lajin proteiini C:n ja ihmisen proteiini C:n välillä oleva ero johtaa vääjäämättä vasta-aineita muodostavaan immuunireaktioon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Ihmisen albumiini
Trinatriumsitraattidihydraatti
Natriumkloridi

Liuotin

Steriili injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteesiin.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Käyttövalmiiksi liuotettu valmiste on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

500 IU ja 1.000 IU CEPROTIN injektiokuiva-aine on hydrolyyttisestä tyyppi I (500IU) ja hydrolyyttisestä tyyppi II (1.000 IU) neutraalilasista valmistetussa injektiopullossa. Liuotin on hydrolyyttisestä tyyppi I neutraalilasista valmistetussa injektiopullossa. Sekä kuiva-ainettä liuotinpullossa on butyylikumikorkki.

Pakkauksessa on lisäksi yksi siirtoneula ja yksi suodatinneula.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitusmerkinnät hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuota kylmäkuivattu CEPROTIN injektiokuiva-aine käyttövalmiiksi pakkauksessa olevalla liuottimella (steriili injektionesteisiin käytettävävesi) steriiliä siirtoneulaa käyttäen. Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut. Liuottamisen jälkeen liuos on väritön tai hieman kellertävä ja kirkas tai hieman opalisoiva eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Liuottamisen jälkeen liuos vedetään steriilin suodatinneulan läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun. Kunkin liuotetun CEPROTIN-injektiopullollisen siirtoon tulee käyttää uutta, aiemmin käyttämätöntä suodatinneulaa. Liuos tulee hävittää, jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia.

Valmis liuos tulee antaa heti laskimoinjektiona.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/01/190/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. heinäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Baxter AG
Industriestraße 67
1221 Wien
Itävalta

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

Baxter AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteeille määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa ja joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CEPROTIN 500 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
humaani proteiini C

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullollisessa on 100 IU/ml ihmisen proteiini C:tä ohjeiden mukaisen liuottamisen jälkeen

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, trinatriumsitraattidihydraatti ja natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Sisältö:
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
yksi siirtoneula, yksi suodatinneula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/190/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ceprotin 500

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CEPROTIN 500 IU
Injektiokuiva-aine, liuosta varten
humaani proteiini C
laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Injektiopullollisessa on 100 IU/ml ihmisen proteiini C:tä ohjeiden mukaisen liuottamisen jälkeen.

6. MUUTA

INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄ VESI

5 ml Steriili injektionesteisiin käytettävä vesi

VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

ERÄNUMERO

Lot

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CEPROTIN 1.000 IU
Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
humaani proteiini C

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullollisessa on 100 IU/ml ihmisen proteiini C:tä ohjeiden mukaisen liuottamisen jälkeen

3. LUETTELO APUAINEISTA

Ihmisen albumiini, trinatriumsitraattidihydraatti ja natriumkloridi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Sisältö:
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
yksi siirtoneula, yksi suodatinneula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Manufacturing Austria AG,
1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/190/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ceprotin 1.000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CEPROTIN 1.000 IU
Injektiokuiva-aine, liuosta varten
humaani proteiini C
laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Injektiopullollisessa on 100 IU/ml ihmisen proteiini C:tä ohjeiden mukaisen liuottamisen jälkeen.

6. MUUTA

INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄ VESI

10 ml Steriili injektionesteisiin käytettävä vesi

VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

ERÄNUMERO

Lot

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CEPROTIN 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten humaani proteiini C

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CEPROTIN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CEPROTINIA
3. Miten CEPROTINIA käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CEPROTININ säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CEPROTIN on ja mihin sitä käytetään

CEPROTIN kuuluu antitromboottien lääkeryhmään. Tämä lääke sisältää proteiini C:tä, jota maksa valmistaa ja jota on myös veressä. Proteiini C:llä on tärkeä tehtävä ylenmääräisten hyytymien muodostuksen estossa ja täten estää ja/tai hoitaa verisuonitukosta.

CEPROTINIA käytetään tromboottisten ja vuotavien iholeesioiden (purpura fulminas) estoon ja hoitoon potilailla, joilla on vakava synnynnäinen proteiini C:n puutos. Lisäksi CEPROTINIA voidaan käyttää harvinaiseen verenhennuslääkinnän (hyytymisen estävä lääke kumariini) haittaan, mistä voi seurata vakavia ihovaurioita (kuolio).

Lisäksi CEPROTINIA käytetään estämään tukkeumia potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos, jos yksi tai useampi seuraavista ehdoista täyttyy:

- leikkaus tai invasiivinen hoito on käsillä,
- kumariinihoito (hyytymistä estävä verenhennuslääke) on alkamassa,
- kumariinihoito ei yksin ole riittävä hoitokeino
- kumariinihoito ei ole tarkoituksenmukaista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CEPROTINIA

Älä käytä CEPROTINIA

- jos olet allerginen ihmisen proteiini C:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6), kuten hiiren proteiini tai hepariini.

Jos sinulle tulee hengenvaarallinen tromboottinen komplikaatio, lääkäri päättää, voidaanko CEPROTINIA kuitenkin antaa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät CEPROTINIA. Jos allergisia reaktioita kuten ihottuma, nokkosihottuma, hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine, rinnanahdistus ja sokki esiintyy CEPROTINIA annettaessa, injektio tulee lopettaa. Oireet saattavat viitata allergiseen reaktioon, joka johtuu jostakin CEPROTININ aineesta, hiiren proteiinista tai hepariinista. Valmiste saattaa valmistustapansa vuoksi sisältää jäämiä hiiren proteiinista tai hepariinista. Jos mainittuja oireita esiintyy, lääkäri päättää niihin sopivasta hoidosta.

Jos valmistetta käytävät sellaiset potilaat, joilla on paha synnynnäinen proteiini C:n puutostila, potilaalle voi kehittyä proteiini C:n vasta aineita, jotka voivat heikentää valmisteen vaikutusta. Tällaista ei kuitenkaan ole havaittu tähän mennessä tehdyissä kliinisissä kokeissa.

Kun lääkkeitä valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, käytössä on menetelmiä, joilla estetään infektioiden siirtyminen potilaaseen. Veren- ja plasmanluovuttajat valitaan tarkoin, millä varmistetaan, etteivät luovuttajat ole mahdollisia taudinkantajia. Lisäksi luovutuksista ja plasmapoolaista seulotaan virukset ja infektiot. Valmistusprosessiin kuuluvat myös virusten inaktivointi/poistomenetelmät. Varoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täydellisesti sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita infektiota.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B- ja hepatiitti C -virus sekä vaipatonta hepatiitti A -virusta vastaan. Menetelmät eivät välttämättä tehoa sellaisiin vaipattomiin viruksiin kuin esim. parvovirus B19. Parvovirus B19 voi olla vaarallinen raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja sellaisille henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt tai joilla on tiettyntyyppinen anemia (esim. sirppisoluanemia tai hemolyyttinen anemia).

Lääkäri voi suositella hepatiitti A- ja hepatiitti B -rokotusten harkitsemista, jos saat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta valmistettuja proteiini C –valmisteita.

Muut lääkevalmisteet ja CEPROTIN

Yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei toistaiseksi ole tietoja. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä mukaan lukien sellaiset lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jos hoito vaihdetaan suun kautta otettaviin antikoagulantteihin, CEPROTIN-hoitoa on jatkettava, kunnes oraalisen antikoagulantin veripitoisuus on asianmukainen ja vakaa.

CEPROTIN ruoan ja juoman kanssa

Ei sovellettavissa.

Raskaus ja imetys:

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri päättää, voidaanko CEPROTINIA käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CEPROTINILLA ei vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

CEPROTIN sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 22,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten CEPROTINIA käytetään

CEPROTIN on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Hoito annetaan hyytymistekijöiden/inhibiittorien korvaushoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, jolloin proteiini C:n aktiivisuuden seuranta on mahdollista. Annostus vaihtelee potilaan tilan ja painon mukaisesti.

Annostus

Annostus, hoidon taajuus ja hoidon kesto riippuvat proteiini C:n puutostilan vakavuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta ja potilaan proteiini C:n plasmapitoisuudesta. Jokainen yksittäistapaus olisi arvioitava kliinisen tehon ja laboratoriotestien perusteella.

Hoidon alussa pitäisi saavuttaa 100 % proteiini C:n aktiivisuus, ja aktiivisuuden tulisi ylittää 25 % hoidon ajan.

Alkuannoksen tulisi olla 60 – 80 IU/kg. Lääkäri ottaa useita verinäytteitä määrittääkseen, kuinka kauan proteiini C säilyy potilaan veressä.

Testejä, joissa käytetään kromogeenisia substraatteja proteiini C:n mittaamisessa, suositellaan käytettäväksi ennen hoitoa ja sen aikana.

Annoksen määräämisen pitäisi perustua proteiini C:n aktiivisuuden laboratoriomäärityksiin. Akuutti-vaiheen tromboositapauksissa arvo määritetään joka 6. tunti, kunnes potilaan tila on vakiintunut, ja sen jälkeen kaksi kertaa päivässä sekä aina juuri ennen seuraavaa injektiota. On syytä muistaa, että proteiini C:n puoliintumisaika voi äärimmäisen merkittävästi lyhentyä tietyissä kliinisissä tiloissa, kuten akuutissa tromboosissa, johon liittyy äkillinen voimakasoireinen purppura ja ihonekroosi.

Jos sinulla on munuais- ja/tai maksasairaus, ilmoita siitä lääkärille, koska hoitoa voidaan joutua muuttamaan sairauden laadun mukaan.

Jos hoidoksi vaihdetaan pysyvä ennaltaehkäisevä oraalinen antikoagulanttilääkitys, proteiini C -korvaushoitoa pitää jatkaa siihen asti, kunnes antikoagulanttivaikutus on vakiintunut (ks. Tärkeää tietoa CEPROTININ sisältämistä aineista).

Proteiini C:tä profylaktisesti saavilla potilailla korkeammat minimitasot voivat olla aiheellisia tilanteissa, joissa tromboosivaara on lisääntynyt (kuten infektio, trauma tai kirurginen toimenpide).

Jos sinulla on APC-resistenssi, joka on tromboemboolian riskitekijä 5 %:lla Euroopan väestöstä, lääkäri voi joutua muuttamaan hoitoa sen mukaisesti.

Antaminen

CEPROTIN annetaan injektiona laskimoon, kun injektiokuiva-aine on ensin liuotettu käyttövalmiiksi steriiliillä injektioneesteisiin käytettävällä vedellä. On erittäin suositeltavaa joka kerta CEPROTIN-annosta annettaessa merkitä valmisteen nimi ja erä potilastietoihin, jotta käytetyt erät ovat tiedossa.

Kylmäkuivattu CEPROTIN injektiokuiva-aine liuotetaan käyttövalmiiksi pakkauksessa olevalla liuottimella (steriili injektioneesteisiin käytettävävesi) steriiliä siirtoneulaa käyttäen. Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut.

Liuttamisen jälkeen liuos vedetään steriilin suodatinneulan läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun. Kunkin liuotetun CEPROTIN-injektiopullollisen siirtoon tulee käyttää uutta, aiemmin käyttämätöntä suodatinneulaa. Liuos tulee hävittää, jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia.

Käyttövalmis liuos tulee antaa heti laskimoinjektiona.

CEPROTIN injektoidaan korkeintaan nopeudella 2 ml/min. Alle 10 kg painavilla lapsilla injektio nopeus ei saa ylittää 0,2 ml/kg/min.

Käyttämättä jäänyt liuos, tyhjät injektiopullot sekä käytetyt neulat ja ruiskut tulee kaikki hävittää asianmukaisesti.

Antotiheys ja hoidon kesto riippuvat proteiini C:n puutoksen vaikeusasteesta, plasman proteiini C -pitoisuuksien määrittysten tuloksista sekä tromboosien sijainnista ja laajuudesta.

Akuuteissa trombooseissa CEPROTINIA voidaan antaa joka 6. tunti, ja trombinmuodostusalttiuden vähetessä antokertoja voidaan harventaa.

Jos käytät CEPROTINIA enemmän kuin sinun pitäisi:

Suosittelaa, että noudatat lääkärin ohjeita annoksesta ja antotaajuudesta. Jos olet antanut suositeltua enemmän CEPROTINIA, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää CEPROTINIA

Ei sovellettavissa.

Jos lopetat CEPROTININ käytön

Älä lopeta CEPROTININ käyttöä kysymättä asiaa lääkäriltä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Voit havaita joitakin seuraavista haittavaikutuksista CEPROTININ antamisen jälkeen:

- Kuten muillakin laskimoon infuusiona annettavilla valmisteilla, allergiset reaktiot, myös vakavat ja mahdollisesti henkeä uhkaavat reaktiot (anafylaksia) ovat mahdollisia. Sinun pitää tietää allergisen reaktion varhaiset merkit, kuten injektiokohdan polte ja pistely, vilunväreet, punastelu, ihottuma, nokkosihottuma, hengenahdistus, pahoinvointi, päänsärky, uneliaisuus, matala verenpaine tai rinnanahdistus.
- Kliinisissä kokeissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia harvoin (harvemmin kuin 1 tapaus 1 000 antokertaa kohden): kutina, ihottuma ja huimaus.
- Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu hoidon aikana levottomuutta, voimakasta hikoilua ja kipua ja punoitusta antopaikassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CEPROTININ säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Liuotettu valmiste pitää käyttää heti.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CEPROTIN sisältää

Kuiva-aine

- Vaikuttava aine on ihmisen proteiini C
- Muut aineet ovat ihmisen albumiini, trinitriumsitraattidihydraatti ja natriumkloridi. Liuotin on steriili injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

CEPROTIN on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Se on valkea tai kerman värinen jauhe tai helposti hajoava kiinteä jauhekakku. Liuottamisen jälkeen liuos on hieman kellertävä ja kirkas tai hieman opalisoiva eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Pakkauksessa on siirtoneula ja suodatinneula.

Myyntiluvan haltija:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta
Puh/Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Valmistaja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

BAXTER AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CEPROTIN 1.000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten humaani proteiini C

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CEPROTIN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CEPROTINIA
3. Miten CEPROTINIA käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CEPROTININ säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CEPROTIN on ja mihin sitä käytetään

CEPROTIN kuuluu antitromboottien lääkeryhmään. Tämä lääke sisältää proteiini C:tä, jota maksa valmistaa ja jota on myös veressä. Proteiini C on tärkeä myös ylenmääräisten hyytymien muodostuksen estossa ja täten estää ja/tai hoitaa verisuonitukosta.

CEPROTINIA käytetään tromboottisten ja vuotavien iholeesioiden (purpura fulminans) estoon ja hoitoon potilailla, joilla on vakava synnynnäinen proteiini C:n puutos. Lisäksi CEPROTINIA voidaan käyttää harvinaiseen verenhennuslääkinnän (hyytymisen estävä lääke kumariini) haittaan, mistä voi seurata vakavia ihovaurioita(kuolio).

Lisäksi CEPROTINIA käytetään estämään tukkeumia potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen proteiini C:n puutos, jos yksi tai useampi seuraavista ehdoista täyttyy:

- leikkaus tai invasiivien hoito on käsillä,
- kumariinihoito (hyytymistä estävä verenhennuslääke) on alkamassa,
- kumariinihoito ei yksin ole riittävä hoitokeino
- kumariinihoito ei ole tarkoituksenmukaista

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CEPROTINIA

Älä käytä CEPROTINIA

- jos olet allerginen ihmisen proteiini C:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6), kuten hiiren proteiini tai hepariini.

Jos sinulle tulee hengenvaarallinen tromboottinen komplikaatio, lääkäri päättää, voidaanko CEPROTINIA kuitenkin antaa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät CEPROTINIA. Jos allergisia reaktioita kuten ihottuma, nokkosihottuma, hengitysvaikeudet, alhainen verenpaine, rinnanahdistus ja sokki esiintyy CEPROTINIA annettaessa, injektio tulee lopettaa. Oireet saattavat viitata allergiseen reaktioon, joka johtuu jostakin CEPROTININ aineesta, hiiren proteiinista tai hepariinista. Valmiste saattaa valmistustapansa vuoksi sisältää jäämiä hiiren proteiinista tai hepariinista. Jos mainittuja oireita esiintyy, lääkäri päättää niihin sopivasta hoidosta.

Jos valmistetta käyttävät sellaiset potilaat, joilla on paha synnynnäinen proteiini C:n puutostila, potilaalle voi kehittyä proteiini C:n vasta aineita, jotka voivat heikentää valmisteen vaikutusta. Tällaista ei kuitenkaan ole havaittu tähän mennessä tehdyissä kliinisissä kokeissa.

Kun lääkkeitä valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, käytössä on menetelmiä, joilla estetään infektioiden siirtyminen potilaaseen. Veren- ja plasmanluovuttajat valitaan tarkoin, millä varmistetaan, etteivät luovuttajat ole mahdollisia taudinkantajia. Lisäksi luovutuksista ja plasmapooleista seulotaan virukset ja infektiot. Valmistusprosessiin kuuluvat myös virusten inaktivointi/poistomenetelmät. Varoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täydellisesti sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita infektioita.

Käytettyjä menetelmiä pidetään tehokkaina sellaisia vaipallisia viruksia vastaan kuin immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B- ja hepatiitti C -virus sekä vaipatonta hepatiitti A -virusta vastaan. Menetelmät eivät välttämättä tehoa sellaisiin vaipattomiin viruksiin kuin esim. parvovirus B19. Parvovirus B19 voi olla vaarallinen raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja sellaisille henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt tai joilla on tiettyntyyppinen anemia (esim. sirppisoluanemia tai hemolyyttinen anemia).

Lääkäri voi suositella hepatiitti A- ja hepatiitti B -rokotusten harkitsemista, jos saat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta valmistettuja proteiini C -valmisteita.

Muut lääkevalmisteet ja CEPROTIN

Yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei toistaiseksi ole tietoja. Kerro kuitenkin lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä mukaan lukien sellaiset lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jos hoito vaihdetaan suun kautta otettaviin antikoagulantteihin, CEPROTIN-hoitoa on jatkettava, kunnes oraalisen antikoagulantin veripitoisuus on asianmukainen ja vakaa.

CEPROTIN ruoan ja juoman kanssa

Ei sovellettavissa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri päättää, voidaanko CEPROTINIA käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CEPROTINILLA ei vaikututa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

CEPROTIN sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 44,9 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 2,2 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten CEPROTINIA käytetään

CEPROTIN on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Hoito annetaan hyytymistekijöiden/inhibiittorien korvaushoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, jolloin proteiini C:n aktiivisuuden seuranta on mahdollista. Annostus vaihtelee potilaan tilan ja painon mukaisesti.

Annostus

Annostus, hoidon taajuus ja hoidon kesto riippuvat proteiini C:n puutostilan vakavuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta ja potilaan proteiini C:n plasmapitoisuudesta. Jokainen yksittäistapaus olisi arvioitava kliinisen tehon ja laboratoriotestien perusteella.

Hoidon alussa pitäisi saavuttaa 100 % proteiini C:n aktiivisuus, ja aktiivisuuden tulisi ylittää 25 % hoidon ajan.

Alkuannoksen tulisi olla 60 – 80 IU/kg. Lääkäri ottaa useita verinäytteitä määrittääkseen, kuinka kauan proteiini C säilyy potilaan veressä.

Testejä, joissa käytetään kromogeenisia substraatteja proteiini C:n mittaamisessa, suositellaan käytettäväksi ennen hoitoa ja sen aikana.

Annoksen määräämisen pitäisi perustua proteiini C:n aktiivisuuden laboratoriomäärittämiin. Akuutti-vaiheen tromboositapauksissa arvo määritetään joka 6. tunti, kunnes potilaan tila on vakiintunut, ja sen jälkeen kaksi kertaa päivässä sekä aina juuri ennen seuraavaa injektiota. On syytä muistaa, että proteiini C:n puoliintumisaika voi äärimmäisen merkittävästi lyhentyä tietyissä kliinisissä tiloissa, kuten akuutissa tromboosissa, johon liittyy äkillinen voimakasoireinen purppura ja ihonekroosi.

Jos sinulla on munuais- ja/tai maksasairaus, ilmoita siitä lääkärille, koska hoitoa voidaan joutua muuttamaan sairauden laadun mukaan.

Jos hoidoksi vaihdetaan pysyvä ennaltaehkäisevä oraalinen antikoagulanttilääkitys, proteiini C -korvaushoitoa pitää jatkaa siihen asti, kunnes antikoagulanttivaikutus on vakiintunut (ks. Tärkeää tietoa CEPROTININ sisältämistä aineista).

Proteiini C:tä profylaktisesti saavilla potilailla korkeammat minimitasot voivat olla aiheellisia tilanteissa, joissa tromboosivaara on lisääntynyt (kuten infektio, trauma tai kirurginen toimenpide).

Jos sinulla on APC-resistenssi, joka on tromboemboolian riskitekijä 5 %:lla Euroopan väestöstä, lääkäri voi joutua muuttamaan hoitoa sen mukaisesti.

Antaminen

CEPROTIN annetaan injektiona laskimoon, kun injektiokuiva-aine on ensin liuotettu käyttövalmiiksi steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä. On erittäin suositeltavaa joka kerta CEPROTIN-annosta annettaessa merkitä valmisteen nimi ja erä potilastietoihin, jotta käytetyt erät ovat tiedossa.

Kylmäkuivattu CEPROTIN injektiokuiva-aine liuotetaan käyttövalmiiksi pakkauksessa olevalla liuottimella (steriili injektionesteisiin käytettävä vesi) steriiliä siirtoneulaa käyttäen. Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes injektiokuiva-aine on kokonaan liuennut.

Liuttamisen jälkeen liuos vedetään steriilin suodatinneulan läpi steriiliin kertakäyttöruiskuun. Kunkin liuotetun CEPROTIN-injektiopullollisen siirtoon tulee käyttää uutta, aiemmin käyttämätöntä suodatinneulaa. Liuos tulee hävittää, jos siinä on silmin havaittavia hiukkasia.

Käyttövalmis liuos tulee antaa heti laskimoinjektiona.

CEPROTIN injektoidaan korkeintaan nopeudella 2 ml/min. Alle 10 kg painavilla lapsilla injektio nopeus ei saa ylittää 0,2 ml/kg/min.

Käyttämättä jäänyt liuos, tyhjät injektiopullot sekä käytetyt neulat ja ruiskut tulee kaikki hävittää asianmukaisesti.

Antotiheys ja hoidon kesto riippuvat proteiini C:n puutoksen vaikeusasteesta, plasman proteiini C -pitoisuuksien määrittysten tuloksista sekä tromboosien sijainnista ja laajuudesta.

Akuuteissa trombooseissa CEPROTINIA voidaan antaa joka 6. tunti, ja trombinmuodostusalttiuden vähetessä antokertoja voidaan harventaa.

Jos käytät CEPROTINIA enemmän kuin sinun pitäisi

Suosittelaa, että noudatat lääkärin ohjeita annoksesta ja antotaajuudesta. Jos olet antanut suositeltua enemmän CEPROTINIA, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Jos unohdat käyttää CEPROTINIA

Ei sovellettavissa.

Jos lopetat CEPROTININ käytön

Älä lopeta CEPROTININ käyttöä kysymättä asiaa lääkäriltä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Voit havaita joitakin seuraavista haittavaikutuksista CEPROTININ antamisen jälkeen:

- Kuten muillakin laskimoon infuusiona annettavilla valmisteilla, allergiset reaktiot, myös vakavat ja mahdollisesti henkeä uhkaavat reaktiot (anafylaksia) ovat mahdollisia. Sinun pitää tietää allergisen reaktion varhaiset merkit, kuten injektio kohdan polte ja pistely, vilunväreet, punastelu, ihottuma, nokkosihottuma, hengenahdistus, pahoinvointi, päänsärky, uneliaisuus, matala verenpaine tai rinnanahdistus.
- Kliinisissä kokeissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia harvoin (harvemmin kuin 1 tapaus 1 000 antokertaa kohden): kutina, ihottuma ja huimaus.
- Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu hoidon aikana levottomuutta, voimakasta hikoilua ja kipua ja punoitusta antopaikassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CEPROTININ säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Liuotettu valmiste pitää käyttää heti.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CEPROTIN sisältää

Kuiva-aine

- Vaikuttava aine on ihmisen proteiini C
- Muut aineet ovat ihmisen albumiini, trinitriumsitraattidihydraatti ja natriumkloridi. Liuotin on steriili injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

CEPROTIN injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten. Se on valkea tai kerman värinen jauhe tai helposti hajoava kiinteä jauhekakku. Liuottamisen jälkeen liuos on hieman kellertävä ja kirkas tai hieman opalisoiva eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Pakkauksessa on siirtoneula ja suodatinneula.

Myyntiluvan haltija:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta
Puh/Tel: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Valmistaja:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

BAXTER AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla