

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CEPROTIN 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Prótein C úr plasma úr mönnum, hreinsað með einstofna mótetnum úr músum. Hvert hettuglas af CEPROTIN 500 a.e.* inniheldur 500 a.e. af próteini C úr mönnum, sem þurrefni. Eftir upplausn með 5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, inniheldur lyfið u.þ.b. 100 a.e./ml af próteini C úr mönnum.

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með ensímhvarfefna litaprófi með samanburði við WHO staðalefni.

*Ein alþjóðleg eining (a.e.) af próteini C samsvarar virkni próteins C í 1 ml af eðlilegu plasma, mælt með amíðleysandi aðferð.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lyfið inniheldur 22,5 mg af natríum í hverju hettuglasi.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Prótein C úr mönnum, stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Frostþurrkað hvítt eða rjómagult duft eða auðmulið, fast efni. Eftir blöndun hefur lausnin sýrustig á bilinu 6,7 til 7,3 og osmósuhéttu er ekki undir 240 mosmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CEPROTIN er ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð og til meðferðar á bráðum purpura, húddrepi af völdum kúmarína og segamyndun í bláæðum hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð með CEPROTIN undir eftirliti læknis með reynslu í uppbótarmeðferð með storkuþáttum/hemlum, þar sem mögulegt er að fylgjast með virkni próteins C.

Skammtar

Aðlögun skammta skal byggja á mati á rannsóknarniðurstöðum fyrir hvern einstakling fyrir sig.

Meðferð bráðra tilfella og fyrirbyggjandi meðferð til skamms tíma (þ. á m. ífarandi aðgerðir)

Í byrjun ætti að ná 100% prótein C virkni (1 a.e./ml) og skal halda virkni yfir 25% meðan á meðferð stendur.

Ráðlagt er að gefa 60 til 80 a.e./kg upphafsskammt til að ákvarða heimtur og helmingunartíma. Ráðlagt er að mæla virkni próteins C með notkun litaprófs með ensímhvarfefnum til þess að ákvarða þéttu próteins C í plasma sjúklingsins fyrir og á meðan CEPROTIN meðferð stendur.

Ákvarða skal skammtastærð á grundvelli niðurstaðna úr mælingum á prótein C virkni. Ef um er að ræða bráða segamyndun ætti að fylgjast með virkninni á 6 klst. fresti þar til sjúklingurinn er orðinn stöðugur og eftir það tvisvar sinnum á dag og alltaf rétt fyrir innspýtingu. Hafa skal í huga að helmingunartími próteins C getur styst verulega við ákveðnar aðstæður svo sem við bráða segamyndun með bráða purpura og húddrepi.

Ef svörun við CEPROTIN inndælingu er viðunandi (mæld með litaprófum), má minnka skammta smám saman á 12 klst. fresti til að tryggja lággildi próteins C virkni $> 25\%$ ($> 0,25$ a.e./ml).

Sjúklingar sem eru í meðferð meðan á bráðastigi sjúkdóms stendur, geta sýnt mun minni hækkun á virkni próteins C. Þessi mikli breytileiki í svörun einstaklinga hefur í för með sér að fylgjast verður reglulega með áhrifum CEPROTIN á storkubætti.

Hjá sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með próteini C, mega lággildi vera hærri þegar aukin hætta er á segamyndun (s.s. sýkingar, meiðsl eða skurðaðgerð).

Fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma

Við fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma er ráðlagður skammtur 45 til 60 a.e./kg á 12 klst. fresti. Mæla skal virkni próteins C til að tryggja lággildi 25% eða hærra. Aðlaga á skammt og tíðni innrennslis til samræmis við þetta.

Í mjög sjaldgæfum og undantekningartilvikum gat innrennslis 250 - 350 a.e./kg undir húð gefið lækningalega þéttni próteins C í plasma hjá sjúklingum sem ekki var hægt að gefa í æð.

Samsett meðferð

Ef meðferð sjúklinga er breytt yfir í langtíma, fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, skal ekki hætta uppbótarmeðferð með próteini C fyrr en náðst hefur stöðug segavörn (sjá kafla 4.5). Að auki er ráðlagt að byrja á litlum skömmtum við upphaf meðferðar með segavarnarlyfjum til inntöku og auka skammtana smám saman, í stað þess að nota staðlaða skammta.

Í upphafi samsettrar meðferðar með segavarnarlyfjum (einkum K vítamínhemlar) og próteini C, skal viðhalda stöðugri prótein C virkni yfir 0,25 a.e./ml (litapróf) áður en meðferð með segavarnarlyfjum er hafin. Ráðlagt er að fylgjast náið með INR-gildum (international normalized ratio (INR)). Við samsetta meðferð með prótein C þykkni og segavarnarlyfjum, er ráðlagt að viðhalda lággildi próteins C í u.þ.b. 10% eða hærra.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Á grundvelli takmarkaðrar klínískrar reynslu hjá börnum úr skýrslum og rannsóknum sem náðu til 83 sjúklinga, eru skammtaleiðbeiningar fyrir fullorðna einstaklinga taldar gilda fyrir nýbura og börn (sjá kafla 5.1).

Virkjað prótein C (APC) ónæmi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi CEPROTIN hjá sjúklingum með **samhliða** alvarlegan meðfæddan prótein C skort og APC ónæmi.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun CEPROTIN hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi. Hafa skal náið eftirlit hjá sjúklingum með þessa kvilla.

Lyfjagjöf

CEPROTIN er gefið í bláæð eftir að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp í sæfðu vatni fyrir stungulyf.

Við gjöf CEPROTIN má innrennslishraði ekki vera meiri en 2 ml/mín. nema ef um er að ræða börn undir 10 kg, en í þeim tilfellum skal innrennslishraði ekki fara yfir 0,2 ml/kg/mín.

Eins og við á um öll prótein til innspýtingar í bláæð, geta komið fram ofnæmisviðbrögð. Við gjöf lyfsins skal viðeigandi bráðaþjónusta vera til staðar ef upp koma bráð- og lífshættuleg ofnæmisviðbrögð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða músapróteini eða heparíni, nema í þeim tilfellum þegar um meðhöndlun á lífshættulegum afleiðingum segamyndunar er að ræða.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi

Þar sem ekki er hægt að útiloka hættu á ofnæmisviðbrögðum, skal upplýsa sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmis, þar með talið ofsakláða, almennan kláða, þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, lágþrýsting og ofnæmislost. Upplýsa skal lækni strax ef vart verður við þessi einkenni. Mælt er með að hætta meðferð strax.

Við ofnæmislosti skal veita hefðbundna meðferð.

Hemlar

Ef lyfið er notað hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan skort á prótein C geta myndast mótefni sem hamla próteini C.

Smitefni

Staðlaðar aðgerðir á framleiðslustigum lyfja sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum til að hindra smit, fela í sér nákvæmt val á blóðgjöfum, rannsóknum á hverri blóðgjöf og sameinuðum blóðgjöfum m.t.t. sérstakra merkja um sýkingar ásamt virkum aðgerðum til að fjarlægja eða gera veirur óvirkar. Þrátt fyrir þetta, er ekki hægt að útiloka sýkingarsmit þegar lyf eru gefin sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum. Þetta á einnig við um nýjar veirur sem enn eru óþekktar og aðra sýkingavalda.

Þær aðgerðir sem nú eru notaðar eru taldar vera virkar gegn hjúpuðum veirum eins og HIV, HBV og HCV, ásamt óhjúpuðu lifrabólgu A veirunni. Aðgerðirnar geta haft takmarkað gildi gegn óhjúpuðum veirum svo sem parvoveiru B19. Parvoveiru B19 sýkingar geta verið alvarlegar fyrir þungaðar konur (sýkingar í fóstri) og fyrir sjúklinga með skert ónæmisviðbrögð eða aukna framleiðslu á rauðum blóðkornum (t.d. blóðlýsublóðleysi).

Fyrir sjúklinga sem fá reglubundna/endurtekna meðferð með prótein C lyfjum sem unnin eru úr blóðvökva úr mönnum er mælt með viðeigandi bólusetningu (gegn lifrabólgu A og B).

Blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT)

CEPROTIN getur innihaldið örlítið magn af heparíni. Vart getur orðið við ofnæmisviðbrögð af völdum heparíns, sem getur verið tengt hraðri minnkun á fjölda blóðflagna (HIT). Hjá sjúklingum með HIT, geta komið fram einkenni eins og segamyndun í bláæðum og slagæðum, blóðstorkusótt (DIC), purpuri, dílablæðingar og meltingarfærablæðingar (sortusaur). Ef grunur leikur á HIT, skal ákvarða strax fjölda blóðflagna og ef nauðsyn krefur skal hætta meðferð með CEPROTIN. Erfitt er að greina HIT, þar sem þessi einkenni geta þegar verið til staðar hjá sjúklingum í bráðafasa, með alvarlegan meðfæddan prótein C skort. Sjúklingar með HIT skulu forðast frekari notkun lyfja sem innihalda heparín.

Samtímis meðhöndlun með segavarnarlyfjum

Í tengslum við klínískar rannsóknir hafa komið í ljós nokkur blæðingartilfelli. Samtímis meðhöndlun með segavarnarlyfjum (s.s. heparíni) gætu hafa valdið þessum blæðingum. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að gjöf CEPROTIN hafi átt þátt í þessum blæðingartilfellum.

Natríum

Lyfið inniheldur 22,5 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 1,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki eru þekktar neinar milliverkanir við önnur lyf.

Milliverkanir við K vítamínhemla

Hjá sjúklingum sem eru að byrja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku í flokki K vítamínhemla (t.d. warfarín) getur komið fram tímabundin „ofstorknun“ áður en hin æskilegu segavarnaráhrif koma fram. Útskýra má þessi tímabundnu áhrif með því að prótein C, sem er K-vítamínháð plasmaprótein, er með styttri helmingunartíma en flest K-vítamínháðu plasmapróteinin (þ.e. II, IX og X). Af því leiðir að við upphaf meðferðar bælist virkni próteins C meira en virkni „forstorkuþáttanna“. Þetta leiðir til þess að ef sjúklingur er settur á segavarnarlyf til inntöku, verður að halda áfram prótein C uppbótarmeðferð þar til stöðug segavörn fæst. Þó svo að warfarín tengt húðdrep geti átt sér stað hjá hvaða sjúklingi sem er við upphaf meðferðar með segavarnarlyfjum til inntöku, eru einstaklingar með meðfæddan prótein C skort í sérstakri hættu. (Sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Þó svo að CEPROTIN hafi reynst öruggt við meðferð á barnshafandi konum með prótein C skort, hefur ekki verið sýnt fram á öryggi þess í klínískum samanburðarrannsóknum. Að auki eru engar upplýsingar, um útskilnað próteins C í móðurmjólk fyrirleggjandi. Þess vegna verður að leggja mat á ávinning við notkun CEPROTIN á meðgöngu og þegar barn er haft á brjósti, í samanburði við áhættuna fyrir móður og barn. Lyfið á aðeins að nota ef nauðsyn krefur.

Upplýsingar um parvoveiru B19 sýkingu eru í kafla 4.4.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CEPROTIN hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Eins og við á um öll lyf sem eru gefin í bláæð eru ofnæmisviðbrögð möguleg. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða sem geta verið ofsabjúgur, bruni og sviði á stungustað, hrollur, roði, útbrot, kláði, almennur kláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfgi, ógleði, eirðarleysi, hraður hjartsláttur, þyngsli fyrir brjósti, dofi, uppköst og sog- eða blísturshljóð við öndun. Ráðleggja skal sjúklingum um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þessi einkenni koma fram (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Meðan á klínískum rannsóknum með CEPROTIN stóð var tilkynnt um alls 3 aukaverkanir sem ekki voru alvarlegar hjá 1 af þeim 67 sjúklingum sem voru skráðir (útbrot og kláði (flokkad sem ofnæmi), og sundl). Alls voru gefnar 6375 gjafir af CEPROTIN.

Tíðni hefur verið skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Dreifing þessara aukaverkana er sem hér segir:

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Kjörheiti	Tíðniflokkun eftir innrenslum
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Útbrot	Mjög sjaldgæfar
		Kláði	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl	Sundl	Mjög sjaldgæfar

Reynsla eftir markaðssetningu

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir eftir markaðssetningu og tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt:

Geðræn vandamál: eirðarleysi

Húð og undirhúð: ofsvitnun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: aukaverkanir á stungustað

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun með CEPROTIN.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, ATC-flokkur: B01AD12

Verkunarhátur

Prótein C er K-vítamínháð, segavarnandi glýkóprótein, sem framleitt er í lifur. Það breytist af völdum trombín/trombomodulín-komplex á yfirborði innþekjufrumna í virkt prótein C (APC). APC er sérin próteasi með öflug segavarnaráhrif, sérstaklega í návist kófaktor síns, próteins S. APC hefur áhrif með því að gera óvirk hin virku form af faktor V og VIII, sem leiðir til minni trombín myndunar. Einnig hefur verið sýnt fram á profibrínólýtisk áhrif APC.

Þegar CEPROTIN er gefið í bláæð veldur það skjótri en tímabundinni aukningu á styrk próteins C í plasma. Uppbótarmeðferð með próteini C hjá sjúklingum með prótein C skort, ætti að gera kleift að ná stjórn á, eða ef gefið fyrirbyggjandi, koma í veg fyrir segavandamál.

Verkun

Einni framskyggri, fjölsetra, opinni 2./3. stigs klínískri rannsókn í 3 hlutum, sem ekki var slembuð, hjá einstaklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort til að meta verkun og öryggi prótein C þykknis er lokið (lykilrannsókn 400101). Í rannsókninni tóku 18 einstaklingar þátt með alvarlegan meðfæddan prótein C skort, skilgreint sem prótein C virkni < 20%, og með miðgildi aldurs 5,8 ár (á bilinu 0 til 26 ár). Í hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma var miðgildi aldurs 2,8 ár (á bilinu 0 til 22 ár). Samtals voru 24 tilfelli bráðs purpura, húðdreps af völdum kúmarína og annarrar segamyndunar í æðum meðhöndluð með CEPROTIN hjá 11 einstaklingum. Gerðar voru greiningar á 7 lotum með skammtíma fyrirbyggjandi meðferð fyrir skurðaðgerð eða upphaf segavarnarmeðferðar og á 8 lotum með langtíma fyrirbyggjandi meðferð. Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að CEPROTIN er virkt í meðferð á bráðum tilfellum segamyndunar og þær styðja notkun CEPROTIN sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun til bæði skamms tíma og langs tíma.

Önnur reynsla af CEPROTIN nær yfir tilfellarannsóknir og klíníska rannsókn hjá alls 69 börnum með áunninn prótein C skort. Rannsóknin er slembuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu, til þess að finna skammta við ábendingunni áunninn prótein C skortur vegna meningococcal blóðsýkingar (IMAG 112). Skýrslur benda til þess að CEPROTIN þolist vel hjá börnum og ungabörnum.

Skammtar í ofangreindum rannsóknum, sem náðu til 87 sjúklinga benda til þess að skammta-leiðbeiningar fyrir fullorðna einstaklinga gildi einnig fyrir nýbura og börn.

5.2 Lyfjahvörf

Niðurstöður frá 21 einkennalausum einstaklingum með arfhreinan eða tví arfblendinn prótein C skort voru notaðar til að leggja mat á lyfjahvörf. Virkni próteins C í plasma var mæld með litaprófi. Helmingunartíminn var á bilinu 4,4 til 15,8 klst. Þegar notað var hólfalíkan og 4,9 til 14,7 klst. Þegar ekki var notað hólfalíkan. Einstaklingsbundin stigvaxandi endurheimt var á bilinu 0,50 til 1,76 [(a.e./dl)/(a.e./kg)]. Sjúklingarnir voru mjög mismunandi hvað varðar aldur, líkamspunga og plasmarúmmál.

Hjá sjúklingum með bráða segasjúkdóma getur bæði stigvaxandi aukning á plasmastyrk próteins C og helmingunartími verið töluvert minni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Prótein C í CEPROTIN er eðlilegur hluti af plasma úr mönnum og verkar eins og innlægt prótein C. Því er ekki talið nauðsynlegt að framkvæma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðaeftni, sérstaklega ekki hjá ósamstæðum tegundum.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir einstaka skammta sýndu, að jafnvel skammtar sem eru margfalt stærri en þeir skammtar/kg líkamspunga sem mælt er með fyrir menn (10 falt) valda ekki eituráhrifum á nagdýr.

CEPROTIN reyndist ekki valda eituráhrifum á erfðaeftni í Ames-prófi.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru ekki framkvæmdar þar sem fyrri rannsóknir með storkulyf hafa reynst hafa takmarkað gildi. Mismunurinn á þeirri tegund sem fær lyfið og próteins C úr mönnum mun óhjákvæmilega valda ofnæmissvari og myndun mótefnis.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Manna albúmín
Trínatríumsítratdihýdrat
Natríumklóríð

Leysir

Sæft vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár
Lyfið skal notað strax eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).
Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

500 a.e. og 1.000 a.e.: CEPROTIN stungulyfsstofn er í hettuglösum úr hlutlausu gleri, annaðhvort hýdrerað af gerð I (500 a.e.) eða hýdrerað af gerð II (1.000 a.e.).

Leysirinn er í hettuglösum úr hlutlausu gleri hýdrerað af gerð I. Stungulyfsstofns hettuglösin og hettuglösin með leysinum eru með bútýl gúmmítappa.

Með hverri pakkningu fylgir einnig:

- millifærslunál
- nál með síu

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leysið frostþurrkaða CEPROTIN stungulyfsstofninn upp með meðfylgjandi leysi (sæft vatn fyrir stungulyf) með því að nota sæfðu millifærslunálina. Snúið hettuglasinu varlega þar til allt duft er uppleyst. Eftir blöndun er lausnin litlaus eða aðeins gulleit og tær eða með örlitlum ópalbjarma og í eðli sínu laus við sýnilegar agnir.

Lausnin er dregin upp með sæfðri nál með síu, í sæfða einnota sprautu. Nota verður nýja, ónotaða nál með síu, fyrir hvert hettuglas af uppleystu CEPROTIN. Farga skal lausninni ef einhverjar agnir eru sjáanlegar.

Tilbúna lausn á að gefa strax, sem innspýtingu í bláæð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/190/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2001
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júlí 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

CEPROTIN 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Prótein C úr plasma úr mönnum, hreinsað með einstofna mótefnum úr músum. Hvert hettuglas af CEPROTIN 1.000 a.e.* inniheldur 1.000 a.e. af próteini C úr mönnum, sem þurrefni. Eftir upplausn með 10 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, inniheldur lyfið u.þ.b. 100 a.e./ml af próteini C úr mönnum.

Virknin (a.e.) er ákvörðuð með ensímhvarfefna litaprófi með samanburði við WHO staðalefni.

*Ein alþjóðleg eining (a.e.) af próteini C samsvarar virkni próteins C í 1 ml af eðlilegu plasma, mælt með amíðleysandi aðferð.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lyfið inniheldur 44,9 mg af natríum í hverju hettuglasi.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Prótein C úr mönnum, stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Frostþurrkað hvítt eða rjómagult duft eða auðmulið, fast efni. Eftir blöndun hefur lausnin sýrustig á bilinu 6,7 til 7,3 og osmósuhéttu er ekki undir 240 mosmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CEPROTIN er ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð og til meðferðar á bráðum purpura, húddrepi af völdum kúmarína og segamyndun í bláæðum hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð með CEPROTIN undir eftirliti læknis með reynslu í uppbótarmeðferð með storkuþáttum/hemlum, þar sem mögulegt er að fylgjast með virkni próteins C.

Skammtar

Aðlögun skammta skal byggja á mati á rannsóknarniðurstöðum fyrir hvern einstakling fyrir sig.

Meðferð bráðra tilfella og fyrirbyggjandi meðferð til skamms tíma (þ. á m. ifarandi aðgerðir)

Í byrjun ætti að ná 100% prótein C virkni (1 a.e./ml) og skal halda virkni yfir 25% meðan á meðferð stendur.

Ráðlagt er að gefa 60 til 80 a.e./kg upphafsskammt til að ákvarða heimtur og helmingunartíma. Ráðlagt er að mæla virkni próteins C með notkun litaprófs með ensímhvarfefnum til þess að ákvarða þéttu próteins C í plasma sjúklingsins fyrir og á meðan CEPROTIN meðferð stendur.

Ákvarða skal skammtastærð á grundvelli niðurstaðna úr mælingum á prótein C virkni. Ef um er að ræða bráða segamyndun ætti að fylgjast með virkninni á 6 klst. fresti þar til sjúklingurinn er orðinn stöðugur og eftir það tvisvar sinnum á dag og alltaf rétt fyrir innspýtingu. Hafa skal í huga að helmingunartími próteins C getur styst verulega við ákveðnar aðstæður svo sem við bráða segamyndun með bráða purpura og húddrepi.

Ef svörun við CEPROTIN inndælingu er viðunandi (mæld með litaprófum), má minnka skammta smám saman á 12 klst. fresti til að tryggja lággildi próteins C virkni $> 25\%$ ($> 0,25$ a.e./ml).

Sjúklingar sem eru í meðferð meðan á bráðastigi sjúkdóms stendur, geta sýnt mun minni hækkun á virkni próteins C. Þessi mikli breytileiki í svörun einstaklinga hefur í för með sér að fylgjast verður reglulega með áhrifum CEPROTIN á storkubætti.

Hjá sjúklingum sem fá fyrirbyggjandi meðferð með próteini C, mega lággildi vera hærri þegar aukin hætta er á segamyndun (s.s. sýkingar, meiðsl eða skurðaðgerð).

Fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma

Við fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma er ráðlagður skammtur 45 til 60 a.e./kg á 12 klst. fresti. Mæla skal virkni próteins C til að tryggja lággildi 25% eða hærra. Aðlaga á skammt og tíðni innrennslis til samræmis við þetta.

Í mjög sjaldgæfum og undantekningartilvikum gat innrennslis 250 - 350 a.e./kg undir húð gefið lækningalega þéttni próteins C í plasma hjá sjúklingum sem ekki var hægt að gefa í æð.

Samsett meðferð

Ef meðferð sjúklinga er breytt yfir í langtíma, fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, skal ekki hætta uppbótarmeðferð með próteini C fyrr en náðst hefur stöðug segavörn (sjá kafla 4.5). Að auki er ráðlagt að byrja á litlum skömmtum við upphaf meðferðar með segavarnarlyfjum til inntöku og auka skammtana smám saman, í stað þess að nota staðlaða skammta.

Í upphafi samsettrar meðferðar með segavarnarlyfjum (einkum K vítamínhemlar) og próteini C, skal viðhalda stöðugri prótein C virkni yfir 0,25 a.e./ml (litapróf) áður en meðferð með segavarnarlyfjum er hafin. Ráðlagt er að fylgjast náið með INR-gildum (international normalized ratio (INR)). Við samsetta meðferð með prótein C þykkni og segavarnarlyfjum, er ráðlagt að viðhalda lággildi próteins C í u.þ.b. 10% eða hærra.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Á grundvelli takmarkaðrar klínískrar reynslu hjá börnum úr skýrslum og rannsóknum sem náðu til 83 sjúklinga, eru skammtaleiðbeiningar fyrir fullorðna einstaklinga taldar gilda fyrir nýbura og börn (sjá kafla 5.1).

Virkjað prótein C (APC) ónæmi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi CEPROTIN hjá sjúklingum með **samhliða** alvarlegan meðfæddan prótein C skort og APC ónæmi.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun CEPROTIN hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi. Hafa skal náið eftirlit hjá sjúklingum með þessa kvilla.

Lyfjagjöf

CEPROTIN er gefið í bláæð eftir að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp í sæfðu vatni fyrir stungulyf.

Við gjöf CEPROTIN má innrennslishraði ekki vera meiri en 2 ml/mín. nema ef um er að ræða börn undir 10 kg, en í þeim tilfellum skal innrennslishraði ekki fara yfir 0,2 ml/kg/mín.

Eins og við á um öll prótein til innspýtingar í bláæð, geta komið fram ofnæmisviðbrögð. Við gjöf lyfsins skal viðeigandi bráðapjónusta vera til staðar ef upp koma bráð- og lífshættuleg ofnæmisviðbrögð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða músapróteini eða heparíni, nema í þeim tilfellum þegar um meðhöndlun á lífshættulegum afleiðingum segamyndunar er að ræða.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi

Þar sem ekki er hægt að útiloka hættu á ofnæmisviðbrögðum, skal upplýsa sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmis, þar með talið ofsakláða, almennan kláða, þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, lágþrýsting og ofnæmislost. Upplýsa skal lækni strax ef vart verður við þessi einkenni. Mælt er með að hætta meðferð strax.

Við ofnæmislosti skal veita hefðbundna meðferð.

Hemlar

Ef lyfið er notað hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan skort á prótein C geta myndast mótefni sem hamla próteini C.

Smitefni

Staðlaðar aðgerðir á framleiðslustigum lyfja sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum til að hindra smit, fela í sér nákvæmt val á blóðgjöfum, rannsóknum á hverri blóðgjöf og sameinuðum blóðgjöfum m.t.t. sérstakra merkja um sýkingar ásamt virkum aðgerðum til að fjarlægja eða gera veirur óvirkar. Þrátt fyrir þetta, er ekki hægt að útiloka sýkingarsmit þegar lyf eru gefin sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum. Þetta á einnig við um nýjar veirur sem enn eru óþekktar og aðra sýkingavalda.

Þær aðgerðir sem nú eru notaðar eru taldar vera virkar gegn hjúpuðum veirum eins og HIV, HBV og HCV, ásamt óhjúpuðu lifrabólgu A veirunni. Aðgerðirnar geta haft takmarkað gildi gegn óhjúpuðum veirum svo sem parvoveiru B19. Parvoveiru B19 sýkingar geta verið alvarlegar fyrir þungaðar konur (sýkingar í fóstri) og fyrir sjúklinga með skert ónæmisviðbrögð eða aukna framleiðslu á rauðum blóðkornum (t.d. blóðlýsublóðleysi).

Fyrir sjúklinga sem fá reglubundna/endurtekna meðferð með prótein C lyfjum sem unnin eru úr blóðvökva úr mönnum er mælt með viðeigandi bólusetningu (gegn lifrabólgu A og B).

Blóðflagnafæð af völdum heparíns (HIT)

CEPROTIN getur innihaldið örlítið magn af heparíni. Vart getur orðið við ofnæmisviðbrögð af völdum heparíns, sem getur verið tengt hraðri minnkun á fjölda blóðflagna (HIT). Hjá sjúklingum með HIT, geta komið fram einkenni eins og segamyndun í bláæðum og slagæðum, blóðstorkusótt (DIC), purpuri, dílablæðingar og meltingarfærablæðingar (sortusaur). Ef grunur leikur á HIT, skal ákvarða strax fjölda blóðflagna og ef nauðsyn krefur skal hætta meðferð með CEPROTIN. Erfitt er að greina HIT, þar sem þessi einkenni geta þegar verið til staðar hjá sjúklingum í bráðafasa, með alvarlegan meðfæddan prótein C skort. Sjúklingar með HIT skulu forðast frekari notkun lyfja sem innihalda heparín.

Samtímis meðhöndlun með segavarnarlyfjum

Í tengslum við klínískar rannsóknir hafa komið í ljós nokkur blæðingartilfelli. Samtímis meðhöndlun með segavarnarlyfjum (s.s. heparíni) gætu hafa valdið þessum blæðingum. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að gjöf CEPROTIN hafi átt þátt í þessum blæðingartilfellum.

Natríum

Lyfið inniheldur 44,9 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 2,2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki eru þekktar neinar milliverkanir við önnur lyf.

Milliverkanir við K vítamínhemla

Hjá sjúklingum sem eru að byrja á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku í flokki K vítamínhemla (t.d. warfarín) getur komið fram tímabundin „ofstorknun“ áður en hin æskilegu segavarnaráhrif koma fram. Útskýra má þessi tímabundnu áhrif með því að prótein C, sem er K-vítamínháð plasmaprótein, er með styttri helmingunartíma en flest K-vítamínháðu plasmapróteinin (þ.e. II, IX og X). Af því leiðir að við upphaf meðferðar bælist virkni próteins C meira en virkni „forstorkuþáttanna“. Þetta leiðir til þess að ef sjúklingur er settur á segavarnarlyf til inntöku, verður að halda áfram prótein C uppbótarmeðferð þar til stöðug segavörn fæst. Þó svo að warfarín tengt húðdrep geti átt sér stað hjá hvaða sjúklingi sem er við upphaf meðferðar með segavarnarlyfjum til inntöku, eru einstaklingar með meðfæddan prótein C skort í sérstakri hættu. (Sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Þó svo að CEPROTIN hafi reynst öruggt við meðferð á barnshafandi konum með prótein C skort, hefur ekki verið sýnt fram á öryggi þess í klínískum samanburðarrannsóknum. Að auki eru engar upplýsingar, um útskilnað próteins C í móðurmjólk fyrirleggjandi. Þess vegna verður að leggja mat á ávinning við notkun CEPROTIN á meðgöngu og þegar barn er haft á brjósti, í samanburði við áhættuna fyrir móður og barn. Lyfið á aðeins að nota ef nauðsyn krefur.

Upplýsingar um parvoveiru B19 sýkingu eru í kafla 4.4.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CEPROTIN hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Eins og við á um öll lyf sem eru gefin í bláæð eru ofnæmisviðbrögð möguleg. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða sem geta verið ofsabjúgur, bruni og sviði á stungustað, hrollur, roði, útbrot, kláði, almennur kláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfgi, ógleði, eirðarleysi, hraður hjartsláttur, þyngsli fyrir brjósti, dofi, uppköst og sog- eða blísturshljóð við öndun. Ráðleggja skal sjúklingum um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þessi einkenni koma fram (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Meðan á klínískum rannsóknum með CEPROTIN stóð var tilkynnt um alls 3 aukaverkanir sem ekki voru alvarlegar hjá 1 af þeim 67 sjúklingum sem voru skráðir (útbrot og kláði (flokkad sem ofnæmi), og sundl). Alls voru gefnar 6375 gjafir af CEPROTIN.

Tíðni hefur verið skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Dreifing þessara aukaverkana er sem hér segir:

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Kjörheiti	Tíðniflokkun eftir innrenslum
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Útbrot	Mjög sjaldgæfar
		Kláði	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl	Sundl	Mjög sjaldgæfar

Reynsla eftir markaðssetningu

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir eftir markaðssetningu og tíðni þessara aukaverkana er ekki þekkt:

Geðræn vandamál: eirðarleysi

Húð og undirhúð: ofsvitnun

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað: aukaverkanir á stungustað

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun með CEPROTIN.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf, ATC-flokkur: B01AD12

Verkunarháttur

Prótein C er K-vítamínháð, segavarnandi glýkóprótein, sem framleitt er í lifur. Það breytist af völdum trombín/trombomodulín-komplex á yfirborði innþekjufrumna í virkt prótein C (APC). APC er sérin próteasi með öflug segavarnaráhrif, sérstaklega í návist kófaktor síns, próteins S. APC hefur áhrif með því að gera óvirk hin virku form af faktor V og VIII, sem leiðir til minni trombín myndunar. Einnig hefur verið sýnt fram á profibrínólýtisk áhrif APC.

Þegar CEPROTIN er gefið í bláæð veldur það skjótri en tímabundinni aukningu á styrk próteins C í plasma. Uppbótarmeðferð með próteini C hjá sjúklingum með prótein C skort, ætti að gera kleift að ná stjórn á, eða ef gefið fyrirbyggjandi, koma í veg fyrir segavandamál.

Verkun

Einni framskyggri, fjölsetra, opinni 2./3. stigs klínískri rannsókn í 3 hlutum, sem ekki var slembuð, hjá einstaklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort til að meta verkun og öryggi prótein C þykknis er lokið (lykilrannsókn 400101). Í rannsókninni tóku 18 einstaklingar þátt með alvarlegan meðfæddan prótein C skort, skilgreint sem prótein C virkni < 20%, og með miðgildi aldurs 5,8 ár (á bilinu 0 til 26 ár). Í hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma var miðgildi aldurs 2,8 ár (á bilinu 0 til 22 ár). Samtals voru 24 tilfelli bráðs purpura, húðdreps af völdum kúmarína og annarrar segamyndunar í æðum meðhöndluð með CEPROTIN hjá 11 einstaklingum. Gerðar voru greiningar á 7 lotum með skammtíma fyrirbyggjandi meðferð fyrir skurðaðgerð eða upphaf segavarnarmeðferðar og á 8 lotum með langtíma fyrirbyggjandi meðferð. Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að CEPROTIN er virkt í meðferð á bráðum tilfellum segamyndunar og þær styðja notkun CEPROTIN sem fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun til bæði skamms tíma og langs tíma.

Önnur reynsla af CEPROTIN nær yfir tilfellarannsóknir og klíníska rannsókn hjá alls 69 börnum með áunninn prótein C skort. Rannsóknin er slembuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu, til þess að finna skammta við ábendingunni áunninn prótein C skortur vegna meningococcal blóðsýkingar (IMAG 112). Skýrslur benda til þess að CEPROTIN þolist vel hjá börnum og ungabörnum.

Skammtar í ofangreindum rannsóknum, sem náðu til 87 sjúklinga benda til þess að skammta-leiðbeiningar fyrir fullorðna einstaklinga gildi einnig fyrir nýbura og börn.

5.2 Lyfjahvörf

Niðurstöður frá 21 einkennalausum einstaklingum með arfhreinan eða tví arfblendinn prótein C skort voru notaðar til að leggja mat á lyfjahvörf. Virkni próteins C í plasma var mæld með litaprófi. Helmingunartíminn var á bilinu 4,4 til 15,8 klst. Þegar notað var hólfalíkan og 4,9 til 14,7 klst. Þegar ekki var notað hólfalíkan. Einstaklingsbundin stigvaxandi endurheimt var á bilinu 0,50 til 1,76 [(a.e./dl)/(a.e./kg)]. Sjúklingarnir voru mjög mismunandi hvað varðar aldur, líkamspunga og plasmarúmmál.

Hjá sjúklingum með bráða segasjúkdóma getur bæði stigvaxandi aukning á plasmastyrk próteins C og helmingunartími verið töluvert minni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Prótein C í CEPROTIN er eðlilegur hluti af plasma úr mönnum og verkar eins og innlægt prótein C. Því er ekki talið nauðsynlegt að framkvæma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðaeefni, sérstaklega ekki hjá ósamstæðum tegundum.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir einstaka skammta sýndu, að jafnvel skammtar sem eru margfalt stærri en þeir skammtar/kg líkamspunga sem mælt er með fyrir menn (10 falt) valda ekki eituráhrifum á nagdýr.

CEPROTIN reyndist ekki valda eituráhrifum á erfðaeefni í Ames-prófi.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru ekki framkvæmdar þar sem fyrri rannsóknir með storkulyf hafa reynst hafa takmarkað gildi. Mismunurinn á þeirri tegund sem fær lyfið og próteins C úr mönnum mun óhjákvæmilega valda ofnæmissvari og myndun mótefnis.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Manna albúmín
Trínatríumsítratdihýdrat
Natríumklóríð

Leysir

Sæft vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár
Lyfið skal notað strax eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).
Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

500 a.e. og 1.000 a.e.: CEPROTIN stungulyfsstofn er í hettuglösnum úr hlutlausu gleri, annaðhvort hýdrerað af gerð I (500 a.e.) eða hýdrerað af gerð II (1.000 a.e.). Leysirinn er í hettuglösnum úr hlutlausu gleri hýdrerað af gerð I. Stungulyfsstofns hettuglösin og hettuglösin með leysinum eru með bútýl gúmmítappa.

Með hverri pakkningu fylgir einnig:

- millifærslunál
- nál með síu

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leysið frostþurrkaða CEPROTIN stungulyfsstofninn upp með meðfylgjandi leysi (sæft vatn fyrir stungulyf) með því að nota sæfðu millifærslunálina. Snúið hettuglasinu varlega þar til allt duft er uppleyst. Eftir blöndun er lausnin litlaus eða aðeins gulleit og tær eða með örlitlum ópalbjarma og í eðli sínu laus við sýnilegar agnir.

Lausnin er dregin upp með sæfðri nál með síu, í sæfða einnota sprautu. Nota verður nýja, ónotaða nál með síu, fyrir hvert hettuglas af uppleystu CEPROTIN. Farga skal lausninni ef einhverjar agnir eru sjáanlegar.

Tilbúna lausn á að gefa strax, sem innspýtingu í bláæð.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/190/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júlí 2001
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júlí 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Vienna
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CEPROTIN 500 a.e.
Stungulyfsstofn og leysir, lausn.
prótein C úr mönnum

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 a.e. af próteini C úr mönnum í hverjum ml, þegar blandað samkvæmt leiðbeiningum.

3. HJÁLPAREFNI

Manna albúmín, trínatríumsítratdihýdrat og natríumklóríð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innihald:
Stungulyfsstofn og leysir, lausn.
Ein millifærslunál og ein nál með síu

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/190/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ceprotin 500

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CEPROTIN 500 a.e.
Stungulyfsstofn, lausn
prótein C úr mönnum
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Hvert hettuglas inniheldur 100 a.e. af próteini C úr mönnum í hverjum ml, þegar blandað samkvæmt leiðbeiningum.

6. ANNAD

VATN FYRIR STUNGULYF

5 ml sæft vatn fyrir stungulyf

FYRNINGARDAGSETNING

EXP

LOTUNÚMER

Lot

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CEPROTIN 1.000 a.e.
Stungulyfsstofn og leysir, lausn
prótein C úr mönnum

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 a.e. af próteini C úr mönnum í hverjum ml, þegar blandað samkvæmt leiðbeiningum.

3. HJÁLPAREFNI

Manna albúmín, trínatríumsítratdihýdrat og natríumklóríð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innihald:
Stungulyfsstofn og leysir, lausn
Ein millifærslunál og ein nál með síu

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/190/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ceprotin 1.000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CEPROTIN 1.000 a.e.
Stungulyfsstofn, lausn.
prótein C úr mönnum
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Hvert hettuglas inniheldur 100 a.e. af próteini C í hverjum ml, þegar blandað samkvæmt leiðbeiningum.

6. ANNAD

VATN FYRIR STUNGULYF

10 ml sæft vatn fyrir stungulyf

FYRNINGARDAGSETNING

EXP

LOTUNÚMER

Lot

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CEPROTIN 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir prótein C úr mönnum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CEPROTIN og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota CEPROTIN
3. Hvernig nota á CEPROTIN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CEPROTIN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CEPROTIN og við hverju það er notað

CEPROTIN flokkast til lyfja sem kallast segavarnarlyf. Þetta lyf inniheldur prótein C, náttúrulegt prótein sem myndast í lifur og er til staðar í blóðinu. Prótein C skiptir miklu máli hvað varðar vörn gegn of mikilli kekkjamyndun og kemur þannig í veg fyrir og/eða meðhöndlar segamyndun í æðum.

CEPROTIN er notað til meðferðar og varnar á segamyndandi og blæðandi húðskemmdum (nefnist bráða purpuri) hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort. CEPROTIN má einnig nota til meðferðar og til að koma í veg fyrir sjaldgæfa fylgikvilla blóðþynningarlyfja (segavarnarlyfja sem nefnast kúmarín) sem geta leitt til alvarlegra húðskemmda (dreps). Auk þess má nota CEPROTIN til meðferðar við blóðtappa (segamyndun í bláæðum).

2. Áður en byrjað er að nota CEPROTIN

Ekki má nota CEPROTIN

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir próteini C úr mönnum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), að meðtöldu músapróteini eða heparíni.

Hins vegar ef um er að ræða lífshættulegar afleiðingar segamyndunar getur lækinn samt sem áður ákveðið að halda áfram meðferð með CEPROTIN.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CEPROTIN er notað. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun CEPROTIN ef ofnæmiseinkenni koma fram. Einkenni ofnæmis eru útbrot, ofsakláði, öndunarerfiðleikar, lágþrýstingur, þyngsli fyrir brjósti og lost. Ef þessi einkenni koma fram skal hætta gjöf CEPROTIN. Þessi einkenni geta gefið til kynna ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum, músapróteinum eða heparíni. Lyfið getur innihaldið örlítið magn af heparíni og/eða músapróteini frá framleiðsluferlinu. Ef vart verður við þessi viðbrögð mun lækinn ákvarða hentugustu meðferðina.

Ef lyfið er notað hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan skort á prótein C geta myndast mótefni sem hamla próteini C, sem geta valdið hömlun á próteini C og þar með dregið úr áhrifum lyfsins. Hins vegar hefur þetta ekki komið fram í klínískum rannsóknum til þessa.

Þegar lyf eru unnin úr blóði eða blóðvökva úr mönnum eru viðhafðar sérstakar aðgerðir til að hindra að smit berist í sjúklinga. Þetta felur í sér nákvæmt val á blóðgjöfum til að útiloka eins og hægt er að þeir beri með sér áhættu á smiti, ásamt því að hver blóðgjöf og sameinaðar blóðgjafir eru rannsakaðar m.t.t. hvort veirur/sýking sé til staðar. Framleiðsla þessarra lyfja felur auk þess í sér aðgerðir á blóði og blóðvökva til að fjarlægja eða gera veirur óvirkar. Þrátt fyrir þetta er ekki hægt að útiloka sýkingarsmit þegar lyf eru gefin sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum. Þetta á einnig við um nýjar veirur sem enn eru óþekktar og aðrar sýkingar.

Þær aðgerðir sem nú eru notaðar eru taldar vera virkar gegn hjúpuðum veirum eins og HIV, lifrabólgu B og lifrabólgu C og einnig gegn óhjúpuðu veirunni sem veldur lifrabólgu A. Aðgerðirnar geta haft takmarkað gildi gegn óhjúpuðum veirum svo sem parvoveiru B19. Parvoveiru B19 sýkingar geta verið alvarlegar fyrir þungaðar konur (sýkingar í fóstri) og fyrir sjúklinga með skert ónæmisviðbrögð eða vissar tegundir af blóðleysi (t.d. sigðkornablóðleysi eða blóðlýsublóðleysi).

Ef þú færð reglubundna/endurtekna meðferð með prótein C lyfjum sem eru unnin úr blóðvökva úr mönnum, mun lækinn leggja til bólusetningu gegn lifrabólgu A og B.

Notkun annarra lyfja samhliða CEPROTIN

Engar milliverkanir við önnur lyf eru þekktar eins og er.

Látið lækinn eða lyfjafræðing þó vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef skipt er yfir á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, verður að halda áfram meðferð með CEPROTIN þar til blóðþéttni segavarnar til inntöku er orðin hæfileg og stöðug.

Notkun CEPROTIN með mat eða drykk

Á ekki við.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Læknir mun ákveða hvort nota megi CEPROTIN á meðgöngu eða meðan barn er haft á brjósti.

Akstur og notkun véla

CEPROTIN hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

CEPROTIN inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 22,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,1% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á CEPROTIN

CEPROTIN er ætlað til gjafar í bláæð (innrennslis í bláæð). Það er gefið undir nákvæmu eftirliti læknisins sem hefur reynslu af uppbótarmeðferð með storkuþáttum/hemlum og þar sem hægt er að fylgjast með virkni próteins C. Skammtur er breytilegur og fer eftir ástandi sjúklings og líkamspunga.

Skammtar

Skammtar, skammtatíðni og meðferðarlengd eru háð því hversu mikill prótein C skorturinn er, svo og klínísku ástandi og styrk próteins C í plasma. Aðlögun skammta byggist á klínískum áhrifum lyfsins og rannsóknarniðurstöðum.

Meðferð bráðra tilfella og fyrirbyggjandi meðferð til skamms tíma

Í byrjun ætti að ná 100% prótein C virkni (1 a.e./ml) og skal halda virkni yfir 25% meðan á meðferð stendur.

Ráðlagt er að gefa 60-80 a.e./kg upphafsskammt. Læknirinn mun taka nokkrar blóðprufur til að athuga hversu lengi prótein C er í líkama þínum.

Mælt er með að ákvarða styrk próteins C í plasma, með ensímhvarfefna litaprófi hjá sjúklingum, fyrir og meðan á CEPROTIN meðferð stendur.

Ákvarða skal skammtastærð á grundvelli niðurstaðna úr mælingum á virkni próteins C. Ef um er að ræða bráða segamyndun ætti að fylgjast með virkninni á 6 klst. fresti þar til ástand þitt er orðið stöðugt og eftir það tvisvar sinnum á dag, og alltaf rétt fyrir hverja innspýtingu. Það skal haft í huga að helmingunartími próteins C getur verið verulega stytur við ákveðnar klínískar aðstæður, svo sem við bráða segamyndun með bráða purpura og húðdrepi.

Ef svörun við CEPROTIN inndælingu er viðunandi (mæld með litaprófum), má minnka skammta smám saman á 12 klst. fresti til að tryggja lággildi próteins C virkni > 25%.

Ef þú færð fyrirbyggjandi meðferð með próteini C, mega lággildi vera hærri þegar aukin hætta er á segamyndun (s.s. sýkingar, meiðsl eða skurðaðgerð).

Fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma

Við fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma er ráðlagður skammtur 45 til 60 a.e./kg á 12 klst. fresti. Mæla skal virkni próteins C til að tryggja lággildi 25% eða hærra.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum gat innrennsli 250 - 350 a.e./kg undir húð gefið lækningalega þéttni próteins C í plasma hjá sjúklingum sem ekki var hægt að gefa í æð.

Upplýstu lækninn ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarsjúkdóm, því hann gæti þurft að aðlaga meðferðina í samræmi við sjúkdóminn.

Samsett meðferð

Ef þú ert sett(ur) yfir á langtíma fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, skal ekki hætta uppbótarmeðferð með próteini C fyrr en náðst hefur stöðug segavörn (sjá „CEPROTIN inniheldur“).

Í upphafi samsettrar meðferðar með segavarnarlyfjum (einkum K vítamínhemlar) og próteini C, skal viðhalda stöðugri prótein C virkni yfir 0,25 a.e./ml áður en meðferð með segavarnarlyfjum er hafin. Ráðlagt er að fylgjast náið með INR-gildum (international normalized ratio (INR)). Við samsetta meðferð með prótein C þykkni og segavarnarlyfjum, er ráðlagt að viðhalda lággildi próteins C í u.þ.b. 10% eða hærra.

Ef þú ert með APC ónæmi, sem er áhættuþáttur fyrir segamyndun sem er til staðar hjá allt að 5% af íbúum Evrópu, gæti læknirinn þurft að aðlaga meðferðina að því.

Lyfjagjöf

CEPROTIN er gefið sem innspýting í bláæð, eftir að þurrefnið hefur verið leyst upp í sæfðu vatni fyrir stungulyf. Eindregið er mælt með því að skrá heiti og lotunúmer lyfsins í hvert sinn sem þú færð CEPROTIN til að hafa yfirlit yfir hvaða lotur hafa verið notaðar.

Frostþurrkaður CEPROTIN stungulyfsstofn er leystur upp í meðfylgjandi leysi (sæft vatn fyrir stungulyf) með því að nota sæfðu millifærslunálina. Snúid hettuglasinu varlega þar til allt þurrefni er uppleyst.

Eftir blöndun, er lausnin dregin upp í sæfða einnota sprautu með sæfðri nál með síu. Nota verður nýja, ónotaða nál með síu fyrir hvert hettuglas af blönduðu CEPROTIN. Farga skal lausninni ef einhverjar agnir eru sjáanlegar.

Tilbúna lausn á að gefa strax, sem innspýtingu í bláæð.

Við gjöf CEPROTIN má innspýtingarhraði ekki vera meiri en 2 ml/mín. Hjá börnum með líkamsþunga undir 10 kg skal innspýtingarhraði ekki fara yfir 0,2 ml/kg/mín.

Farga skal strax ónotaðri lausn, tómunum hettuglösum og notuðum nálum og sprautum.

Tíðni skammta og meðferðarlengd er háð því hversu mikill skortur er á próteini C, niðurstöðum úr mælingum á styrk próteins C í plasma, sem og staðsetningu segamyndunar og hversu mikil hún er.

Ef um er að ræða bráða segamyndun má gefa CEPROTIN á 6 klst. fresti. Þegar tilhneiging til segamyndunar minnkar, má draga úr tíðni skammta.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Mælt er með að halda sig við skammta og tíðni gjafa eins og lækningin hefur ráðlagt. Ef notaður er stærri skammtur af CEPROTIN en ráðlagt er, skal hafa samband við lækningin eins fljótt og hægt er.

Ef gleymist að nota CEPROTIN

Á ekki við.

Ef hætt er að nota CEPROTIN

Hættið ekki að nota CEPROTIN án þess að leita ráða hjá lækningum.
Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftir gjöf CEPROTIN geta komið fram einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

- Eins og við á um öll lyf sem eru gefin með innrennsli í bláæð eru ofnæmisviðbrögð að meðtöldum alvarlegum og lífshættulegum viðbrögðum (bráðaofnæmi) möguleg. Þú skalt vera vakandi yfir fyrstu einkennum ofnæmisviðbragða svo sem bruna og sviða á stungustað, kuldahrolli, roða, útbrotum, ofsakláða, öndunarörðugleikum, flökurleika, höfuðverki, svefnhöfga, lágþrýstingi og þyngslum fyrir brjósti.
- Eftirtaldar aukaverkanir komu mjög sjaldan fram í klínískum rannsóknum (minna en 1 tilvik við 1000 gjafir hjá sjúklingum): kláði, útbrot og sundl.
- Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um eirðarleysi, ofsvitnun og verk og roða á stungustað.

Ef lyfið er notað hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort, geta myndast mótefni sem hamla próteini C og draga þannig úr áhrifum lyfsins. Þetta hefur þó enn ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CEPROTIN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blandaða lausn á að nota tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CEPROTIN inniheldur

Stungulyfsstofn:

- Virka innihaldsefnið er prótein C úr mönnum.
- Önnur innihaldsefni eru manna albúmín, trínatríumsítratdihýdrat og natríumklóríð. Sæft vatn fyrir stungulyf er notað sem leysir.

Lýsing á útliti CEPROTIN og pakkningastærðir:

CEPROTIN er stungulyfsstofn og leysir, lausn, og er hvítt eða rjómagult duft eða auðmulið, fast efni. Eftir blöndun er lausnin litlaus eða aðeins gulleit og tær eða með örlitlum ópalbjarma og í eðli sínu laus við sýnilegar agnir.

Með hverri pakkningu fylgir jafnframt ein millifærslunál og ein nál með síu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CEPROTIN 1.000 a.e. stungulyfsstofn og leysir prótein C úr mönnum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CEPROTIN og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota CEPROTIN
3. Hvernig nota á CEPROTIN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CEPROTIN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CEPROTIN og við hverju það er notað

CEPROTIN flokkast til lyfja sem kallast segavarnarlyf. Þetta lyf inniheldur prótein C, náttúrulegt prótein sem myndast í lifur og er til staðar í blóðinu. Prótein C skiptir miklu máli hvað varðar vörn gegn of mikilli kekkjamyndun og kemur þannig í veg fyrir og/eða meðhöndlar segamyndun í æðum.

CEPROTIN er notað til meðferðar og varnar á segamyndandi og blæðandi húðskemmdum (nefnist bráða purpuri) hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort. CEPROTIN má einnig nota til meðferðar og til að koma í veg fyrir sjaldgæfa fylgikvilla blóðþynningarlyfja (segavarnarlyfja sem nefnast kúmarín) sem geta leitt til alvarlegra húðskemmda (dreps). Auk þess má nota CEPROTIN til meðferðar við blóðtappa (segamyndun í bláæðum).

2. Áður en byrjað er að nota CEPROTIN

Ekki má nota CEPROTIN

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir próteini C úr mönnum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), að meðtöldu músapróteini eða heparíni.

Hins vegar ef um er að ræða lífshættulegar afleiðingar segamyndunar getur lækinn samt sem áður ákveðið að halda áfram meðferð með CEPROTIN.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CEPROTIN er notað. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun CEPROTIN ef ofnæmiseinkenni koma fram. Einkenni ofnæmis eru útbrot, ofsakláði, öndunarerfiðleikar, lágþrýstingur, þyngsli fyrir brjósti og lost. Ef þessi einkenni koma fram skal hætta gjöf CEPROTIN. Þessi einkenni geta gefið til kynna ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum, músapróteinum eða heparíni. Lyfið getur innihaldið örlítið magn af heparíni og/eða músapróteini frá framleiðsluferlinu. Ef vart verður við þessi viðbrögð mun lækinn ákvarða hentugustu meðferðina.

Ef lyfið er notað hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan skort á prótein C geta myndast mótefni sem hamla próteini C, sem geta valdið hömlun á próteini C og þar með dregið úr áhrifum lyfsins. Hins vegar hefur þetta ekki komið fram í klínískum rannsóknum til þessa.

Þegar lyf eru unnin úr blóði eða blóðvökva úr mönnum eru viðhafðar sérstakar aðgerðir til að hindra að smit berist í sjúklinga. Þetta felur í sér nákvæmt val á blóðgjöfum til að útiloka eins og hægt er að þeir beri með sér áhættu á smiti, ásamt því að hver blóðgjöf og sameinaðar blóðgjafir eru rannsakaðar m.t.t. hvort veirur/sýking sé til staðar. Framleiðsla þessarra lyfja felur auk þess í sér aðgerðir á blóði og blóðvökva til að fjarlægja eða gera veirur óvirkar. Þrátt fyrir þetta er ekki hægt að útiloka sýkingarsmit þegar lyf eru gefin sem unnin eru úr blóði eða blóðvökva úr mönnum. Þetta á einnig við um nýjar veirur sem enn eru óþekktar og aðrar sýkingar.

Þær aðgerðir sem nú eru notaðar eru taldar vera virkar gegn hjúpuðum veirum eins og HIV, lifrabólgu B og lifrabólgu C og einnig gegn óhjúpuðu veirunni sem veldur lifrabólgu A. Aðgerðirnar geta haft takmarkað gildi gegn óhjúpuðum veirum svo sem parvoveiru B19. Parvoveiru B19 sýkingar geta verið alvarlegar fyrir þungaðar konur (sýkingar í fóstri) og fyrir sjúklinga með skert ónæmisviðbrögð eða vissar tegundir af blóðleysi (t.d. sigðkornablóðleysi eða blóðlýsublóðleysi).

Ef þú færð reglubundna/endurtekna meðferð með prótein C lyfjum sem eru unnin úr blóðvökva úr mönnum, mun lækinn leggja til bólusetningu gegn lifrabólgu A og B.

Notkun annarra lyfja samhliða CEPROTIN

Engar milliverkanir við önnur lyf eru þekktar eins og er.

Látið lækinn eða lyfjafræðing þó vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef skipt er yfir á meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, verður að halda áfram meðferð með CEPROTIN þar til blóðþéttni segavarnar til inntöku er orðin hæfileg og stöðug.

Notkun CEPROTIN með mat eða drykk

Á ekki við.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Læknir mun ákveða hvort nota megi CEPROTIN á meðgöngu eða meðan barn er haft á brjósti.

Akstur og notkun véla

CEPROTIN hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

CEPROTIN inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 44,9 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2,2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á CEPROTIN

CEPROTIN er ætlað til gjafar í bláæð (innrennslis í bláæð). Það er gefið undir nákvæmu eftirliti læknisins sem hefur reynslu af uppbótarmeðferð með storkuþáttum/hemlum og þar sem hægt er að fylgjast með virkni próteins C. Skammtur er breytilegur og fer eftir ástandi sjúklings og líkamspunga.

Skammtar

Skammtar, skammtatíðni og meðferðarlengd eru háð því hversu mikill prótein C skorturinn er, svo og klínísku ástandi og styrk próteins C í plasma. Aðlögun skammta byggist á klínískum áhrifum lyfsins og rannsóknarniðurstöðum.

Meðferð bráðra tilfella og fyrirbyggjandi meðferð til skamms tíma

Í byrjun ætti að ná 100% prótein C virkni (1 a.e./ml) og skal halda virkni yfir 25% meðan á meðferð stendur.

Ráðlagt er að gefa 60-80 a.e./kg upphafsskammt. Læknirinn mun taka nokkrar blóðprufur til að athuga hversu lengi prótein C er í líkama þínum.

Mælt er með að ákvarða styrk próteins C í plasma, með ensímhvarfefna litaprófi hjá sjúklingum, fyrir og meðan á CEPROTIN meðferð stendur.

Ákvarða skal skammtastærð á grundvelli niðurstaðna úr mælingum á virkni próteins C. Ef um er að ræða bráða segamyndun ætti að fylgjast með virkninni á 6 klst. fresti þar til ástand þitt er orðið stöðugt og eftir það tvisvar sinnum á dag, og alltaf rétt fyrir hverja innspýtingu. Það skal haft í huga að helmingunartími próteins C getur verið verulega styttr við ákveðnar klínískar aðstæður, svo sem við bráða segamyndun með bráða purpura og húddrepi.

Ef svörun við CEPROTIN inndælingu er viðunandi (mæld með litaprófum), má minnka skammta smám saman á 12 klst. fresti til að tryggja lággildi próteins C virkni > 25%.

Ef þú færð fyrirbyggjandi meðferð með próteini C, mega lággildi vera hærri þegar aukin hætta er á segamyndun (s.s. sýkingar, meiðsl eða skurðaðgerð).

Fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma

Við fyrirbyggjandi meðferð til langs tíma er ráðlagður skammtur 45 til 60 a.e./kg á 12 klst. fresti. Mæla skal virkni próteins C til að tryggja lággildi 25% eða hærra.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum gat innrennsli 250 - 350 a.e./kg undir húð gefið lækningalega þéttni próteins C í plasma hjá sjúklingum sem ekki var hægt að gefa í æð.

Upplýstu lækninn ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarsjúkdóm, því hann gæti þurft að aðlaga meðferðina í samræmi við sjúkdóminn.

Samsett meðferð

Ef þú ert sett(ur) yfir á langtíma fyrirbyggjandi meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, skal ekki hætta uppbotarmeðferð með próteini C fyrr en náðst hefur stöðug segavörn (sjá „CEPROTIN inniheldur“).

Í upphafi samsettrar meðferðar með segavarnarlyfjum (einkum K vítamínhemlar) og próteini C, skal viðhalda stöðugri prótein C virkni yfir 0,25 a.e./ml áður en meðferð með segavarnarlyfjum er hafin. Ráðlagt er að fylgjast náið með INR-gildum (international normalized ratio (INR)). Við samsetta meðferð með prótein C þykkni og segavarnarlyfjum, er ráðlagt að viðhalda lággildi próteins C í u.þ.b. 10% eða hærra.

Ef þú ert með APC ónæmi, sem er áhættuþáttur fyrir segamyndun sem er til staðar hjá allt að 5% af íbúum Evrópu, gæti læknirinn þurft að aðlaga meðferðina að því.

Lyfjagjöf

CEPROTIN er gefið sem innspýting í bláæð, eftir að þurrefnið hefur verið leyst upp í sæfðu vatni fyrir stungulyf. Eindregið er mælt með því að skrá heiti og lotunúmer lyfsins í hvert sinn sem þú færð CEPROTIN til að hafa yfirlit yfir hvaða lotur hafa verið notaðar.

Frostþurrkaður CEPROTIN stungulyfsstofn er leystur upp í meðfylgjandi leysi (sæft vatn fyrir stungulyf) með því að nota sæfðu millifærslunálina. Snúid hettuglasinu varlega þar til allt þurrefni er uppleyst.

Eftir blöndun, er lausnin dregin upp í sæfða einnota sprautu með sæfðri nál með síu. Nota verður nýja, ónotaða nál með síu fyrir hvert hettuglas af blönduðu CEPROTIN. Farga skal lausninni ef einhverjar agnir eru sjáanlegar.

Tilbúna lausn á að gefa strax, sem innspýtingu í bláæð.

Við gjöf CEPROTIN má innspýtingarhraði ekki vera meiri en 2 ml/mín. Hjá börnum með líkamsþunga undir 10 kg skal innspýtingarhraði ekki fara yfir 0,2 ml/kg/mín.

Farga skal strax ónotaðri lausn, tómunum hettuglösum og notuðum nálum og sprautum.

Tíðni skammta og meðferðarlengd er háð því hversu mikill skortur er á próteini C, niðurstöðum úr mælingum á styrk próteins C í plasma, sem og staðsetningu segamyndunar og hversu mikil hún er.

Ef um er að ræða bráða segamyndun má gefa CEPROTIN á 6 klst. fresti. Þegar tilhneiging til segamyndunar minnkar, má draga úr tíðni skammta.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Mælt er með að halda sig við skammta og tíðni gjafa eins og lækningin hefur ráðlagt. Ef notaður er stærri skammtur af CEPROTIN en ráðlagt er, skal hafa samband við lækningin eins fljótt og hægt er.

Ef gleymist að nota CEPROTIN

Á ekki við.

Ef hætt er að nota CEPROTIN

Hættið ekki að nota CEPROTIN án þess að leita ráða hjá lækningum.
Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftir gjöf CEPROTIN geta komið fram einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum:

- Eins og við á um öll lyf sem eru gefin með innrennsli í bláæð eru ofnæmisviðbrögð að meðtöldum alvarlegum og lífshættulegum viðbrögðum (bráðaofnæmi) möguleg. Þú skalt vera vakandi yfir fyrstu einkennum ofnæmisviðbragða svo sem bruna og sviða á stungustað, kuldahrolli, roða, útbrotum, ofsakláða, öndunarörðugleikum, flökurleika, höfuðverki, svefnhöfga, lágþrýstingi og þyngslum fyrir brjósti.
- Eftirtaldar aukaverkanir komu mjög sjaldan fram í klínískum rannsóknum (minna en 1 tilvik við 1000 gjafir hjá sjúklingum): kláði, útbrot og sundl.
- Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um eirðarleysi, ofsvitnun og verk og roða á stungustað.

Ef lyfið er notað hjá sjúklingum með alvarlegan meðfæddan prótein C skort, geta myndast mótefni sem hamla próteini C og draga þannig úr áhrifum lyfsins. Þetta hefur þó enn ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CEPROTIN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blandaða lausn á að nota tafarlaust.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CEPROTIN inniheldur

Stungulyfsstofn:

- Virka innihaldsefnið er prótein C úr mönnum.
- Önnur innihaldsefni eru manna albúmín, trínatríumsítratdihýdrat og natríumklóríð. Sæft vatn fyrir stungulyf er notað sem leysir.

Lýsing á útliti CEPROTIN og pakkningastærðir:

CEPROTIN er stungulyfsstofn og leysir, lausn, og er hvítt eða rjómagult duft eða auðmulið, fast efni. Eftir blöndun er lausnin litlaus eða aðeins gulleit og tær eða með örlitlum ópalbjarma og í eðli sínu laus við sýnilegar agnir.

Með hverri pakkningu fylgir jafnframt ein millifærslunál og ein nál með síu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins