

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CEPROTIN 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Proteina C ottenuta da plasma umano purificato per mezzo di anticorpi monoclonali murini. CEPROTIN 500 UI\* viene preparato sotto forma di polvere liofilizzata contenente nominalmente 500 UI di proteina C umana in ciascun flacone. Dopo ricostituzione con 5 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, il prodotto contiene circa 100 UI/ml di proteina C umana.

Il contenuto (UI) di proteina C del preparato viene determinato per mezzo di un metodo che utilizza un substrato cromogenico secondo lo Standard Internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

\*1 Unità Internazionale (UI) di proteina C corrisponde all'attività della proteina C in 1 ml di plasma normale misurata con metodo amidolitico.

### Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 22,5 mg di sodio per flaconcino.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Proteina C umana, polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca o di colore crema o sostanza solida friabile. Dopo ricostituzione la soluzione mostra un pH compreso fra 6,7 e 7,3 ed una osmolalità non inferiore a 240 mosmol/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CEPROTIN è indicato per la profilassi e il trattamento della porpora fulminante, della necrosi cutanea indotta dalla cumarina e di eventi trombotici venosi in pazienti con grave deficit congenito di proteina C.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con CEPROTIN deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto in terapia sostitutiva con fattori/inibitori della coagulazione nei casi in cui sia possibile eseguire il monitoraggio dell'attività della proteina C.

#### Posologia

Il dosaggio deve essere determinato in base agli esami di laboratorio per ogni singolo caso.

*Trattamento degli episodi acuti e profilassi a breve termine (comprese le procedure invasive):*

Deve essere inizialmente raggiunta un'attività della proteina C del 100% (1 UI/ml), e tale attività deve essere mantenuta al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento.

Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/kg per la determinazione del recupero e dell'emivita. Si raccomanda la misurazione dell'attività di proteina C per mezzo di sostanze cromogeniche per la determinazione dei livelli plasmatici del paziente per la proteina C prima e durante il trattamento con CEPROTIN.

Il dosaggio deve essere determinato sulla base di misurazioni di laboratorio dell'attività della proteina C. In caso di un evento trombotico acuto, tali misurazioni devono essere eseguite ogni 6 ore fino a stabilizzazione raggiunta, successivamente due volte al giorno e sempre subito prima dell'iniezione successiva. È necessario ricordare che l'emivita della proteina C può essere drasticamente ridotta in presenza di certe condizioni cliniche quali la trombosi acuta con porpora fulminante e necrosi cutanea.

Se la risposta all'iniezione di CEPROTIN è soddisfacente (misurata mediante saggi cromogenici), la somministrazione può essere portata gradualmente a una dose ogni 12 ore assicurando un'attività di base della proteina C > 25% (> 0,25 UI/ml).

I pazienti trattati durante la fase acuta della malattia possono mostrare aumenti molto più lievi nell'attività di proteina C. L'ampia variazione nelle risposte individuali implica la necessità di controllare regolarmente gli effetti di CEPROTIN sui parametri della coagulazione.

Nei pazienti sottoposti a trattamento in profilassi con proteina C, i livelli di base più elevati dovrebbero essere garantiti in situazioni a maggiore rischio di trombosi (ad esempio infezioni, traumi o interventi chirurgici).

#### *Profilassi a lungo termine:*

Per il trattamento in profilassi a lungo termine, la dose deve essere compresa tra 45 e 60 UI/kg ogni 12 ore. La misurazione dell'attività della proteina C deve essere eseguita per garantire livelli di base pari o superiori al 25%. La dose e la frequenza di infusione devono essere adattate in accordo..

In casi rari ed eccezionali, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg è stata in grado di produrre livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

#### *Trattamento in combinazione*

Se il paziente passa al trattamento profilattico permanente con anticoagulanti orali, la terapia sostitutiva con proteina C deve essere interrotta solo dopo l'ottenimento di un livello di anticoagulazione stabile (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, all'inizio della terapia anticoagulante orale è consigliabile partire con una dose bassa, ed incrementarla progressivamente, piuttosto che iniziare con una dose d'urto standard.

All'inizio di un trattamento in combinazione con anticoagulanti (soprattutto antagonisti della vitamina K) e proteina C, i livelli di attività stabile della proteina C devono essere mantenuti superiori a 0,25 UI/ml (cromogenico) prima di iniziare il trattamento anticoagulante. Si raccomanda un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Nella combinazione di Concentrato di proteina C e anticoagulanti, il livello di base di proteina C deve essere mantenuto al 10% o più.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Popolazione pediatrica*

Sulla base dell'esperienza clinica limitata nei bambini, ricavabile da report e studi clinici relativi a 83 pazienti, le linee guida di dosaggio relative agli adulti sono considerate valide per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica (vedere paragrafo 5.1).

##### *Resistenza alla proteina C attivata (APC)*

Nei pazienti con grave deficit congenito **combinato** di proteina C e con resistenza verso APC, i dati clinici disponibili sulla sicurezza ed efficacia di CEPROTIN sono limitati.

### *Compromissione renale e/o epatica*

La sicurezza e l'efficacia di CEPROTIN nei pazienti con compromissione renale e/o epatica non sono state stabilite. I pazienti affetti da una di queste condizioni devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio.

### Modo di somministrazione

CEPROTIN viene somministrato per iniezione endovenosa dopo ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

CEPROTIN deve essere somministrato ad una velocità di iniezione non superiore a 2 ml/ minuto. Nei bambini con un peso corporeo < 10 kg la velocità di iniezione non deve eccedere 0,2 ml/kg/min.

Come per qualsiasi prodotto a base di proteine somministrabili per via endovenosa, è possibile che si verifichino reazioni da ipersensibilità. Dato il possibile rischio di insorgenza di sintomi allergici di natura acuta e a rischio per la vita, è opportuno che la somministrazione avvenga nelle vicinanze di strutture di pronto soccorso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alle proteine murine o all'eparina, eccetto per il controllo di complicanze trombotiche a rischio per la vita.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità

Dal momento che non è possibile escludere il rischio di una reazione da ipersensibilità di tipo allergico, i pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni da ipersensibilità inclusi prurito, orticaria generalizzata, oppressione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi. In caso di insorgenza di questi sintomi, è necessario consultare il medico ed interrompere immediatamente la somministrazione del prodotto.

In caso di shock, è necessario seguire gli standard medici correnti per il trattamento dello shock.

#### Inibitori

Qualora questo preparato venga utilizzato in pazienti con carenza grave congenita di proteina C, è possibile l'insorgenza di anticorpi che inibiscono la proteina C.

#### Agenti trasmissibili

Le misure standard per prevenire le infezioni dovute all'uso di medicinali ottenuti da sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici markers di infezioni, e l'inclusione di efficaci fasi produttive per l'inattivazione/la rimozione virale. Nonostante questo, in caso di somministrazione di medicinali ottenuti da sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente l'insorgenza di malattie infettive dovute alla

trasmissione di agenti infettivi. Questo riguarda anche virus ed altri agenti patogeni di natura finora sconosciuta o emergenti.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come lo HIV, l'HBV e l'HCV e per il virus HAV non capsulato.

Le misure intraprese possono avere un valore limitato nei confronti di virus non capsulati come ad esempio il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti affetti da immunodeficienza o da attivazione midollare (es. anemia emolitica).

È necessario prendere in considerazione un'adeguata vaccinazione (contro l'epatite A e B) per i pazienti sottoposti a regolare o ripetuto trattamento con Proteina C ottenuta da plasma di origine umana.

#### Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

CEPROTIN può contenere tracce di eparina. Possono insorgere reazioni allergiche indotte da eparina che possono essere associate ad una rapida diminuzione del numero dei trombociti (HIT). Nei pazienti con HIT possono verificarsi sintomi quali trombosi arteriosa e venosa, coagulazione intravascolare disseminata (CID), porpora, petecchie e sanguinamento gastrointestinale (melena). In caso di HIT sospetta, è necessario eseguire immediatamente la conta dei trombociti e se necessario sospendere la terapia con CEPROTIN. La identificazione di HIT è complicata dal fatto che tali sintomi possono essere già presenti durante la fase acuta in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. I pazienti con HIT dovranno evitare in futuro l'uso di farmaci contenenti eparina.

#### Somministrazione concomitante di preparati anticoagulanti

Nell'ambito dell'esperienza clinica sono stati osservati diversi episodi emorragici. La concomitante somministrazione di preparati anticoagulanti (ad esempio eparina) può essere stata la responsabile di tali episodi emorragici. Ad ogni modo non si può escludere con certezza che la somministrazione di CEPROTIN abbia ulteriormente contribuito a tali episodi emorragici.

#### Sodio

Questo medicinale contiene 22,5 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Attualmente non si conoscono interazioni con altri medicinali.

#### Interazione con gli antagonisti della vitamina K

Nei pazienti che iniziano il trattamento con anticoagulanti orali appartenenti alla classe degli antagonisti della vitamina K (es. warfarin), è possibile osservare un temporaneo stato di ipercoagulabilità prima che l'effetto anticoagulante desiderato divenga evidente. Tale effetto transitorio può essere spiegato dal fatto che la proteina C, di per se una proteina plasmatica vitamina K dipendente, ha un'emivita più breve rispetto alla maggior parte delle proteine vitamina K dipendenti (cioè II, IX e X). Successivamente, nella fase iniziale del trattamento, l'attività della proteina C viene soppressa più rapidamente di quella dei fattori procoagulanti. Per tale ragione, se il paziente passa al trattamento con anticoagulanti orali, è necessario proseguire la terapia sostitutiva a base di proteina C fino al raggiungimento di un livello di anticoagulazione stabile. Sebbene la necrosi cutanea indotta da warfarin possa verificarsi in qualsiasi paziente durante le fasi iniziali della terapia anticoagulante orale, i soggetti con deficit congenito di proteina C sono particolarmente a rischio (vedere paragrafo 4.2).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Sebbene CEPROTIN sia stato utilizzato in maniera sicura nel trattamento di donne in gravidanza con deficit della proteina C, la sua sicurezza nella gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati. Inoltre, non sono disponibili informazioni circa l'escrezione della proteina C nel latte materno. Pertanto, CEPROTIN deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento valutandone il beneficio rispetto al rischio nei confronti della madre e del nascituro, e solo se chiaramente necessario.

Per informazioni sull'infezione di parvovirus B19, vedere paragrafo 4.4.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CEPROTIN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Come con qualsiasi altro prodotto per uso endovenoso possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. I pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni di ipersensibilità che possono includere angioedema, senso di bruciore e di puntura nel sito di iniezione, brividi, rossore del volto, rash cutaneo, prurito, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, sonnolenza, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione toracica, formicolio, vomito e dispnea. È necessario avvisare i pazienti di contattare immediatamente il medico nel caso in cui si manifestino tali sintomi (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Durante gli studi clinici condotti con CEPROTIN sono state riportate in totale 3 reazioni avverse da farmaco (ADRs) di tipo non grave in 1 dei 67 pazienti arruolati (rash cutaneo e prurito (raggruppati nel termine ipersensibilità) e vertigini). In totale sono state somministrate 6.375 dosi di CEPROTIN.

La frequenza delle reazioni avverse è stata classificata come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La distribuzione delle ADRs correlate è la seguente:

Classe di sistemi di organi	Reazione avversa	Termine preferito	Categoria di frequenza per infusione
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità	Rash cutaneo	Raro
		Prurito	Raro
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Vertigini	Vertigini	Raro

##### Esperienza post-marketing

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate le seguenti ADR, la cui frequenza è "non nota":

**Disturbi psichiatrici:** irrequietezza

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** iperidrosi

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** reazioni in sede di iniezione

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio con CEPROTIN.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici; codice ATC: B01AD12

#### Meccanismo d'azione

La proteina C è una glicoproteina anticoagulante vitamina K-dipendente che viene sintetizzata nel fegato. Essa viene convertita dal complesso trombina/trombomodulina sulla superficie endoteliale in APC. La APC è una proteasi serinica con potenti effetti anticoagulanti, soprattutto in presenza del suo cofattore: la proteina S. La APC esercita i suoi effetti mediante la inattivazione delle forme attivate dei fattori V e VIII che determina una riduzione nella formazione di trombina. La APC ha inoltre mostrato effetti profibrinolitici.

La somministrazione endovenosa di CEPROTIN fornisce un immediato ma temporaneo aumento dei livelli plasmatici di proteina C. Ci si attende che il trattamento sostitutivo di proteina C in pazienti con deficit di proteina C possa controllare o - se somministrato a scopo profilattico - prevenire le complicanze trombotiche.

#### Efficacia clinica

È stato completato uno studio clinico prospettico multicentrico, in aperto, non randomizzato, in 3 parti, di fase 2/3 in soggetti con grave carenza congenita di proteina C per valutare l'efficacia e la sicurezza del Concentrato di proteina C (studio pivotal 400101). Lo studio ha arruolato 18 soggetti con deficit severo congenito di proteina C definito come livelli di attività di proteina C <20% e con un'età mediana di 5,8 anni (range da 0 a 26 anni). Nel gruppo in profilassi a lungo termine l'età mediana era di 2,8 anni (range da 0 a 22 anni). Un totale di 24 episodi di porpora fulminante (PF), necrosi cutanea indotta dalla cumarina (CISN) e altri eventi tromboembolici vascolari sono stati trattati con CEPROTIN in 11 soggetti. Sono stati analizzati sette cicli di profilassi a breve termine prima dell'intervento chirurgico o dell'inizio della terapia anticoagulante e 8 cicli di profilassi a lungo termine. I risultati di questo studio dimostrano che CEPROTIN è efficace per il trattamento di episodi trombotici acuti e supportano l'uso del CEPROTIN per il trattamento in profilassi antitrombotica sia a breve che a lungo termine.

Un'altra esperienza condotta con CEPROTIN si riferisce a casi e studi clinici relativi ad un totale di 69 pazienti pediatrici con deficienza di proteina C acquisita. Lo studio (IMAG 112), finalizzato all'individuazione della dose, è randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nell'indicazione del deficit di proteina C acquisito a seguito di sepsi da meningococco. I report degli studi suggeriscono che CEPROTIN è ben tollerato in bambini e lattanti.

I dosaggi degli studi sopra riportati, relativi a 87 pazienti, indicano che le linee guida di dosaggio per i pazienti adulti sono valide anche per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I dati farmacocinetici sono stati valutati in 21 soggetti con deficit asintomatico omozigote o eterozigote doppio di proteina C. L'attività plasmatica della proteina C è stata misurata mediante test cromogenico. Le singole emivite hanno mostrato una variazione da 4,4 a 15,8 ore usando un modello compartimentale e da 4,9 a 14,7 ore usando un metodo non compartimentale. Il recupero incrementale individuale è variato fra 0,50 e 1,76 [(UI/dL)/(UI/kg)]. I pazienti erano molto diversi per quanto riguarda l'età, il peso corporeo e il volume plasmatico.

In pazienti con malattia trombotica acuta, sia l'aumento incrementale dei livelli plasmatici di proteina C che l'emivita della proteina stessa possono essere considerevolmente ridotti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La proteina C contenuta in CEPROTIN è un normale costituente del plasma umano ed agisce come la proteina C endogena. Pertanto, studi sperimentali sugli effetti cancerogeni o mutagenici - in particolare nelle specie eterologhe - non sono considerati necessari.

Test di tossicità con singola dose hanno mostrato che anche dosi diverse volte superiori (10 volte) a quelle raccomandate per l'uomo per chilogrammo di peso corporeo non hanno determinato effetti tossici sui roditori.

CEPROTIN è risultato non mutagenico nel test Ames.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità ripetuta perché esperienze precedenti con preparati per la coagulazione sono risultati di scarso valore. La differenza fra la proteina C delle specie riceventi e umana determineranno inevitabilmente una risposta immunitaria con formazione di anticorpi.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Polvere

Albumina umana  
Trisodio citrato diidrato  
Cloruro di sodio

### Solvente

Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

La soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.



Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

500 UI e 1.000 UI: CEPROTIN polvere si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I (500 UI) o di tipo idrolitico II (1.000 UI).

Il solvente si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I. Entrambi i flaconi sono chiusi con tappi di gomma butilica.

Ciascuna confezione contiene inoltre:

- un ago per la ricostituzione
- un ago filtro

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ricostituire la polvere liofilizzata di CEPROTIN liofilizzato per soluzione iniettabile con il solvente fornito (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili) utilizzando l'ago sterile per la ricostituzione. Ruotare leggermente il flacone fino a quando tutta la polvere liofilizzata non si sarà disciolta. Dopo la ricostituzione la soluzione appare incolore o leggermente giallastra e limpida oppure leggermente opalescente e praticamente priva di particelle visibili.

La soluzione viene prelevata attraverso l'ago filtro sterile nella siringa sterile monouso. Per prelevare CEPROTIN deve essere utilizzato un ago filtro nuovo per ciascun flacone. La soluzione deve essere eliminata in caso di presenza di particelle visibili.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente per iniezione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Austria

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/190/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2001  
Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CEPROTIN 1.000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Proteina C ottenuta da plasma umano purificato per mezzo di anticorpi monoclonali murini. CEPROTIN 1.000 UI\* viene preparato sotto forma di polvere liofilizzata contenente nominalmente 1.000 UI di proteina C umana in ciascun flacone. Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili, il prodotto contiene circa 100 UI/ml di proteina C umana.

Il contenuto (UI) di proteina C del preparato viene determinato per mezzo di un metodo che utilizza un substrato cromogenico secondo lo Standard Internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

\*1 Unità Internazionale (UI) di proteina C corrisponde all'attività della proteina C in 1 ml di plasma normale misurata con metodo amidolitico.

### Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 44,9 mg di sodio per flaconcino.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Proteina C umana, polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca o di colore crema o sostanza solida friabile. Dopo ricostituzione la soluzione mostra un pH compreso fra 6,7 e 7,3 ed una osmolalità non inferiore a 240 mosmol/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CEPROTIN è indicato per la profilassi e il trattamento della porpora fulminante, della necrosi cutanea indotta dalla cumarina e di eventi trombotici venosi in pazienti con grave deficit congenito di proteina C.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con CEPROTIN deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto in terapia sostitutiva con fattori/inibitori della coagulazione nei casi in cui sia possibile eseguire il monitoraggio dell'attività della proteina C.

#### Posologia

Il dosaggio deve essere determinato in base agli esami di laboratorio per ogni singolo caso.

*Trattamento degli episodi acuti e profilassi a breve termine (comprese le procedure invasive):*

Deve essere inizialmente raggiunta un'attività della proteina C del 100% (1 UI/ml), e tale attività deve essere mantenuta al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento.

Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/kg per la determinazione del recupero e dell'emivita. Si raccomanda la misurazione dell'attività di proteina C per mezzo di sostanze cromogeniche per la determinazione dei livelli plasmatici del paziente per la proteina C prima e durante il trattamento con CEPROTIN.

Il dosaggio deve essere determinato sulla base di misurazioni di laboratorio dell'attività della proteina C. In caso di un evento trombotico acuto, tali misurazioni devono essere eseguite ogni 6 ore fino a stabilizzazione raggiunta, successivamente due volte al giorno e sempre subito prima dell'iniezione successiva. È necessario ricordare che l'emivita della proteina C può essere drasticamente ridotta in presenza di certe condizioni cliniche quali la trombosi acuta con porpora fulminante e necrosi cutanea.

Se la risposta all'iniezione di CEPROTIN è soddisfacente (misurata mediante saggi cromogenici), la somministrazione può essere ridotta gradualmente a una dose ogni 12 ore assicurando un'attività di base della proteina C > 25% (> 0,25 UI/ml).

I pazienti trattati durante la fase acuta della malattia possono mostrare aumenti molto più lievi nell'attività di proteina C. L'ampia variazione nelle risposte individuali implica la necessità di controllare regolarmente gli effetti di CEPROTIN sui parametri della coagulazione.

Nei pazienti sottoposti a trattamento in profilassi con proteina C, i livelli di base più elevati dovrebbero essere garantiti in situazioni a maggiore rischio di trombosi (ad esempio infezioni, traumi o interventi chirurgici).

#### *Profilassi a lungo termine:*

Per il trattamento in profilassi a lungo termine, la dose deve essere compresa tra 45 e 60 UI/kg ogni 12 ore. La misurazione dell'attività della proteina C deve essere eseguita per garantire livelli di base pari o superiori al 25%. La dose e la frequenza di infusione devono essere adattate in accordo.

In casi rari ed eccezionali, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg è stata in grado di produrre livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

#### *Trattamento in combinazione:*

Se il paziente passa al trattamento profilattico permanente con anticoagulanti orali, la terapia sostitutiva con proteina C deve essere interrotta solo dopo l'ottenimento di un livello di anticoagulazione stabile (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, all'inizio della terapia anticoagulante orale è consigliabile partire con una dose bassa, ed incrementarla progressivamente, piuttosto che iniziare con una dose d'urto standard.

All'inizio di un trattamento in combinazione con anticoagulanti (soprattutto antagonisti della vitamina K) e proteina C, i livelli di attività stabile della proteina C devono essere mantenuti superiori a 0,25 UI/ml (cromogenico) prima di iniziare il trattamento anticoagulante. Si raccomanda un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Nella combinazione di Concentrato di proteina C e anticoagulanti orali, il livello di base di proteina C deve essere mantenuto al 10% o più.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Popolazione pediatrica*

Sulla base dell'esperienza clinica limitata nei bambini, ricavabile da report e studi clinici relativi a 83 pazienti, le linee guida di dosaggio relative agli adulti sono considerate valide per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica (vedere paragrafo 5.1).

##### *Resistenza alla proteina C attivata (APC)*

Nei pazienti con grave deficit congenito **combinato** di proteina C e con resistenza verso APC, i dati clinici disponibili sulla sicurezza ed efficacia di CEPROTIN sono limitati.

### *Compromissione renale e/o epatica*

La sicurezza e l'efficacia di CEPROTIN nei pazienti con compromissione renale e/o epatica non sono state stabilite. I pazienti affetti da una di queste condizioni devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio.

### Modo di somministrazione

CEPROTIN viene somministrato per iniezione endovenosa dopo ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

CEPROTIN deve essere somministrato ad una velocità di iniezione non superiore a 2 ml/ minuto. Nei bambini con un peso corporeo < 10 kg la velocità di iniezione non deve eccedere 0,2 ml/kg/min.

Come per qualsiasi prodotto a base di proteine somministrabili per via endovenosa, è possibile che si verifichino reazioni da ipersensibilità. Dato il possibile rischio di insorgenza di sintomi allergici di natura acuta e a rischio per la vita, è opportuno che la somministrazione avvenga nelle vicinanze di strutture di pronto soccorso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alle proteine murine o all'eparina, eccetto per il controllo di complicanze trombotiche a rischio per la vita.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità

Dal momento che non è possibile escludere il rischio di una reazione da ipersensibilità di tipo allergico, i pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni da ipersensibilità inclusi prurito, orticaria generalizzata, oppressione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi. In caso di insorgenza di questi sintomi, è necessario consultare il medico ed interrompere immediatamente la somministrazione del prodotto.

In caso di shock, è necessario seguire gli standard medici correnti per il trattamento dello shock.

#### Inibitori

Qualora questo preparato venga utilizzato in pazienti con carenza grave congenita di proteina C, è possibile l'insorgenza di anticorpi che inibiscono la proteina C.

#### Agenti trasmissibili

Le misure standard per prevenire le infezioni dovute all'uso di medicinali ottenuti da sangue o plasma di origine umana includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici markers di infezioni, e l'inclusione di efficaci fasi produttive per l'inattivazione / la rimozione virale. Nonostante questo, in caso di somministrazione di medicinali ottenuti da sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente l'insorgenza di malattie infettive dovute alla

trasmissione di agenti infettivi. Questo riguarda anche virus ed altri agenti patogeni di natura finora sconosciuta o emergenti.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come lo HIV, l'HBV e l'HCV e per il virus HAV non capsulato. Le misure intraprese possono avere un valore limitato nei confronti di virus non capsulati come ad esempio il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti affetti da immunodeficienza o da attivazione midollare (es. anemia emolitica).

È necessario prendere in considerazione un'adeguata vaccinazione (contro l'epatite A e B) per i pazienti sottoposti a regolare o ripetuto trattamento con Proteina C ottenuta da plasma di origine umana.

#### Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)

CEPROTIN può contenere tracce di eparina. Possono insorgere reazioni allergiche indotte da eparina che possono essere associate ad una rapida diminuzione del numero dei trombociti (HIT). Nei pazienti con HIT possono verificarsi sintomi quali trombosi arteriosa e venosa, coagulazione intravascolare disseminata (CID), porpora, petecchie e sanguinamento gastrointestinale (melena). In caso di HIT sospetta, è necessario eseguire immediatamente la conta dei trombociti e se necessario sospendere la terapia con CEPROTIN. La identificazione di HIT è complicata dal fatto che tali sintomi possono essere già presenti durante la fase acuta in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. I pazienti con HIT dovranno evitare in futuro l'uso di farmaci contenenti eparina.

#### Somministrazione concomitante di preparati anticoagulanti

Nell'ambito dell'esperienza clinica sono stati osservati diversi episodi emorragici. La concomitante somministrazione di preparati anticoagulanti (ad esempio eparina) può essere stata la responsabile di tali episodi emorragici. Ad ogni modo non si può escludere con certezza che la somministrazione di CEPROTIN abbia ulteriormente contribuito a tali episodi emorragici.

#### Sodio

Questo medicinale contiene 44,9 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 2,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Attualmente non si conoscono interazioni con altri medicinali.

#### Interazione con gli antagonisti della vitamina K

Nei pazienti che iniziano il trattamento con anticoagulanti orali appartenenti alla classe degli antagonisti della vitamina K (es. warfarin), è possibile osservare un temporaneo stato di ipercoagulabilità prima che l'effetto anticoagulante desiderato divenga evidente. Tale effetto transitorio può essere spiegato dal fatto che la proteina C, di per se una proteina plasmatica vitamina K dipendente, ha un'emivita più breve rispetto alla maggior parte delle proteine vitamina K dipendenti (cioè II, IX e X). Successivamente, nella fase iniziale del trattamento, l'attività della proteina C viene soppressa più rapidamente di quella dei fattori procoagulanti. Per tale ragione, se il paziente passa al trattamento con anticoagulanti orali, è necessario proseguire la terapia sostitutiva a base di proteina C fino al raggiungimento di un livello di anticoagulazione stabile. Sebbene la necrosi cutanea indotta da warfarin possa verificarsi in qualsiasi paziente durante le fasi iniziali della terapia anticoagulante orale, i soggetti con deficit congenito di proteina C sono particolarmente a rischio (vedere paragrafo 4.2).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Sebbene CEPROTIN sia stato utilizzato in maniera sicura nel trattamento di donne in gravidanza con deficit della proteina C, la sua sicurezza nella gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici

controllati. Inoltre, non sono disponibili informazioni circa l'escrezione della proteina C nel latte materno. Pertanto, CEPROTIN deve essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento valutandone il beneficio rispetto al rischio nei confronti della madre e del nascituro, e solo se chiaramente necessario.

Per informazioni sull'infezione di parvovirus B19, vedere paragrafo 4.4.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CEPROTIN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Come con qualsiasi altro prodotto per uso endovenoso possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. I pazienti devono essere informati circa i segni precoci di reazioni di ipersensibilità che possono includere angioedema, senso di bruciore e di puntura nel sito di iniezione, brividi, rossore del volto, rash cutaneo, prurito, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, sonnolenza, nausea, irrequietezza, tachicardia, oppressione toracica, formicolio, vomito e dispnea. È necessario avvisare i pazienti di contattare immediatamente il medico nel caso in cui si manifestino tali sintomi (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Durante gli studi clinici condotti con CEPROTIN sono state riportate in totale 3 reazioni avverse da farmaco (ADRs) di tipo non grave in 1 dei 67 pazienti arruolati (rash cutaneo e prurito (raggruppati nel termine ipersensibilità) e vertigini). In totale sono state somministrate 6.375 dosi di CEPROTIN.

La frequenza delle reazioni avverse è stata classificata come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La distribuzione delle ADRs correlate è la seguente:

Classe di sistemi di organi	Reazione avversa	Termine preferito	Categoria di frequenza per infusione
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Rash cutaneo	Raro
		Prurito	Raro
Disturbi del sistema nervoso	Vertigini	Vertigini	Raro

##### Esperienza post-marketing

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state riportate le seguenti ADR, la cui frequenza è "non nota":

**Disturbi psichiatrici:** irrequietezza

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** iperidrosi

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** reazioni in sede di iniezione

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio con CEPROTIN.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici; codice ATC: B01 AD12

#### Meccanismo d'azione

La proteina C è una glicoproteina anticoagulante vitamina K-dipendente che viene sintetizzata nel fegato. Essa viene convertita dal complesso trombina/trombomodulina sulla superficie endoteliale in APC. La APC è una proteasi serinica con potenti effetti anticoagulanti, soprattutto in presenza del suo cofattore: la proteina S. La APC esercita i suoi effetti mediante la inattivazione delle forme attivate dei fattori V e VIII che determina una riduzione nella formazione di trombina. La APC ha inoltre mostrato effetti profibrinolitici.

La somministrazione endovenosa di CEPROTIN fornisce un immediato ma temporaneo aumento dei livelli plasmatici di proteina C. Ci si attende che il trattamento sostitutivo di proteina C in pazienti con deficit di proteina C possa controllare o - se somministrato a scopo profilattico - prevenire le complicanze trombotiche.

#### Efficacia clinica

È stato completato uno studio clinico prospettico multicentrico, in aperto, non randomizzato, in 3 parti, di fase 2/3 in soggetti con grave carenza congenita di proteina C per valutare l'efficacia e la sicurezza del Concentrato di proteina C (studio pivotal 400101). Lo studio ha arruolato 18 soggetti con deficit severo congenito di proteina C definito come livelli di attività di proteina C <20% e con un'età mediana di 5,8 anni (range da 0 a 26 anni). Nel gruppo in profilassi a lungo termine l'età mediana era di 2,8 anni (range da 0 a 22 anni). Un totale di 24 episodi di porpora fulminante (PF), necrosi cutanea indotta dalla cumarina (CISN) e altri eventi tromboembolici vascolari sono stati trattati con CEPROTIN in 11 soggetti. Sono stati analizzati sette cicli di profilassi a breve termine prima dell'intervento chirurgico o dell'inizio della terapia anticoagulante e 8 cicli di profilassi a lungo termine. I risultati di questo studio dimostrano che CEPROTIN è efficace per il trattamento di episodi trombotici acuti e supportano l'uso del CEPROTIN per il trattamento in profilassi antitrombotica sia a breve che a lungo termine.

Un'altra esperienza condotta con CEPROTIN si riferisce a casi e studi clinici relativi ad un totale di 69 pazienti pediatrici con deficienza di proteina C acquisita. Lo studio (IMAG 112), finalizzato all'individuazione della dose, è randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, nell'indicazione del deficit di proteina C acquisito a seguito di sepsi da meningococco. I report degli studi suggeriscono che CEPROTIN è ben tollerato in bambini e lattanti.

I dosaggi degli studi sopra riportati, relativi a 87 pazienti, indicano che le linee guida di dosaggio per i pazienti adulti sono valide anche per le popolazioni di pazienti neonatale e pediatrica.



## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I dati farmacocinetici sono stati valutati in 21 soggetti con deficit asintomatico omozigote o eterozigote doppio di proteina C. L'attività plasmatica della proteina C è stata misurata mediante test cromogenico. Le singole emivite hanno mostrato una variazione da 4,4 a 15,8 ore usando un modello compartimentale e da 4,9 a 14,7 ore usando un metodo non compartimentale. Il recupero incrementale individuale è variato fra 0,50 e 1,76[(UI/dL)/(UI/kg)]. I pazienti erano molto diversi per quanto riguarda l'età, il peso corporeo e il volume plasmatico.

In pazienti con malattia trombotica acuta, sia l'aumento incrementale dei livelli plasmatici di proteina C che l'emivita della proteina stessa possono essere considerevolmente ridotti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La proteina C contenuta in CEPROTIN è un normale costituente del plasma umano ed agisce come la proteina C endogena. Pertanto, studi sperimentali sugli effetti cancerogeni o mutagenici - in particolare nelle specie eterologhe - non sono considerati necessari.

Test di tossicità con singola dose hanno mostrato che anche dosi diverse volte superiori (10 volte) a quelle raccomandate per l'uomo per chilogrammo di peso corporeo non hanno determinato effetti tossici sui roditori.

CEPROTIN è risultato non mutagenico nel test Ames.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità ripetuta perché esperienze precedenti con preparati della per la coagulazione sono risultati di scarso valore. La differenza fra la proteina C delle specie riceventi e umana determineranno inevitabilmente una risposta immunitaria con formazione di anticorpi.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Polvere

Albumina umana  
Trisodio citrato diidrato  
Cloruro di sodio

### Solvente

Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

La soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

500 UI e 1.000 UI; CEPROTIN polvere si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I (500 UI) o di tipo idrolitico II (1.000 UI).

Il solvente si presenta in flaconi di vetro neutro di tipo idrolitico I. Entrambi i flaconi sono chiusi con tappi di gomma butilica.

Ciascuna confezione contiene inoltre:

- un ago per la ricostituzione
- un ago filtro

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ricostituire la polvere liofilizzata di CEPROTIN liofilizzato per soluzione iniettabile con il solvente fornito (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili) utilizzando l'ago sterile per la ricostituzione. Ruotare leggermente il flacone fino a quando tutta la polvere liofilizzata non si sarà disciolta. Dopo la ricostituzione la soluzione appare incolore o leggermente giallastra e limpida oppure leggermente opalescente e praticamente priva di particelle visibili.

La soluzione viene prelevata attraverso l'ago filtro sterile nella siringa sterile monouso. Per prelevare CEPROTIN deve essere utilizzato un ago filtro nuovo per ciascun flacone. La soluzione deve essere eliminata in caso di presenza di particelle visibili.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente per iniezione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Austria

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/190/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 luglio 2001  
Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)  
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)  
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Takeda Manufacturing Austria AG  
Benatzkygasse 2-6  
1221 Vienna  
Austria

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo

del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CEPROTIN 500 UI  
Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
proteina C umana

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino contiene 100 UI/ml di proteina C umana da ricostituire secondo le istruzioni.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Albumina umana, trisodio citrato diidrato e cloruro di sodio

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Contenuto:  
Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Un ago per la ricostituzione e un ago filtro

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso

#### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Vienna  
Austria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/190/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ceprothin 500

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

CEPROTIN 500 UI  
Polvere per soluzione iniettabile  
proteina C umana  
Uso e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Un flaconcino contiene 100 UI/ml di proteina C umana da ricostituire secondo le istruzioni.

**6. ALTRO**

**ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI**

5 ml Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

**DATA DI SCADENZA**

Scad.

**NUMERO DI LOTTO**

Lotto

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CEPROTIN 1.000 UI  
Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
proteina C umana

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino contiene 100 UI/ml di proteina C umana da ricostituire secondo le istruzioni.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Albumina umana, trisodio citrato diidrato e cloruro di sodio

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Contenuto:  
Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Un ago per la ricostituzione e un ago filtro

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso

#### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Vienna  
Austria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/190/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ceprothin 1.000

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

CEPROTIN 1.000 UI  
Polvere per soluzione iniettabile  
proteina C umana  
Uso e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Un flaconcino contiene 100 UI/ml di proteina C umana da ricostituire secondo le istruzioni.

**6. ALTRO**

**ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI**

10 ml Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

**DATA DI SCADENZA**

Scad.

**NUMERO DI LOTTO**

Lotto



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### CEPROTIN 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile proteina C umana

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CEPROTIN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare CEPROTIN
3. Come usare CEPROTIN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CEPROTIN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è CEPROTIN e a cosa serve**

CEPROTIN appartiene ad una classe di medicinali chiamati antitrombotici. Questo medicinale contiene Proteina C, una proteina naturale prodotta nel fegato e che è presente anche nel sangue. La Proteina C svolge un ruolo importante nella prevenzione di una formazione eccessiva di coaguli e quindi previene e/o cura la trombosi intravascolare.

CEPROTIN viene impiegato nel trattamento e nella prevenzione di lesioni cutanee trombotiche ed emorragiche (denominate porpora fulminante) in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. CEPROTIN può anche essere usato nel trattamento e nella prevenzione di una rara complicanza di un farmaco usato per rendere il sangue più fluido (farmaco anticoagulante denominato cumarina) che può causare gravi lesioni cutanee (necrosi). Inoltre, CEPROTIN può essere utilizzato nel trattamento di eventi in cui si manifesta la formazione di coaguli di sangue (eventi trombotici venosi).

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare CEPROTIN**

##### **Non usi CEPROTIN**

- se è allergico (ipersensibile) alla proteina C umana o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) incluse le proteine murine o l'eparina.

Tuttavia, nel caso di complicazioni derivanti dalla formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (complicanze trombotiche) che comportino un rischio per la vita, il suo medico potrà decidere comunque di proseguire il trattamento con CEPROTIN.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare CEPROTIN. Faccia particolare attenzione con CEPROTIN in caso di insorgenza di sintomi allergici. Tali sintomi includono arrossamenti cutanei, prurito, difficoltà respiratoria, bassa pressione sanguigna, oppressione toracica e shock. Nel caso in cui dovesse avere questi sintomi durante la somministrazione di CEPROTIN, è necessario interrompere

l'iniezione. Questi sintomi possono costituire una reazione allergica verso uno o più dei componenti, alle proteine murine o all'eparina. Il preparato può contenere tracce di eparina e/o di proteine murine in conseguenza del processo di produzione. In caso di insorgenza di una reazione del genere, il medico deciderà il trattamento più appropriato.

Se questo preparato viene utilizzato in pazienti con grave carenza congenita di proteina C, possono insorgere anticorpi che inibiscono la proteina C e che pertanto diminuiscono l'effetto del preparato. Tuttavia, fino ad ora ciò non è stato osservato negli studi clinici.

Per i medicinali ottenuti da sangue o plasma umano vengono adottate alcune misure per evitare la trasmissione di infezioni ai pazienti. Tali misure includono l'attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma per assicurare l'esclusione di coloro che potrebbero essere portatori di infezioni, e l'esame di ciascuna donazione e di ciascun campione di plasma per individuare segni di virus/infezioni. Nel processo di lavorazione del sangue o del plasma le aziende produttrici di questi prodotti includono anche delle fasi in grado di rendere innocui o eliminare i virus. Nonostante questo, quando si somministrano medicinali ottenuti da sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente la possibilità di contrarre delle infezioni. Questo riguarda anche virus finora sconosciuti o emergenti o altri tipi di infezioni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come lo HIV, l'HBV e l'HCV e per il virus HAV non capsulato. Le misure intraprese possono avere un valore limitato nei confronti di virus non capsulati come ad esempio il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti che hanno il sistema immunitario depresso o che hanno alcuni tipi di anemia (es. anemia emolitica).

Il medico potrà consigliarle la vaccinazione contro l'epatite A e B nel caso in cui le vengano regolarmente / ripetutamente somministrati prodotti a base di Proteina C ottenuti da plasma umano.

### **Altri medicinali e CEPROTIN**

Attualmente non sono note interazioni con altri medicinali.

Tuttavia, informi il suo medico o farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione.

Se lei passa al trattamento con anticoagulanti orali, deve continuare la terapia con CEPROTIN fino a che il livello di anticoagulante orale nel sangue è adeguato e stabile.

### **CEPROTIN con cibi e bevande**

Non pertinente.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Il medico deciderà se può effettuare il trattamento con CEPROTIN durante la gravidanza e l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

CEPROTIN non influisce sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari.

### **CEPROTIN contiene sodio**

Questo medicinale contiene 22,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale all'1,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

### 3. Come usare CEPROTIN

CEPROTIN deve essere usato per via endovenosa (infusione in vena). Le verrà somministrato sotto il diretto controllo di un medico esperto nel trattamento della terapia sostitutiva con fattori/inibitori della coagulazione nei casi in cui è possibile monitorare l'attività della proteina C. Il dosaggio varia a seconda delle sue condizioni e del suo peso corporeo.

#### **Dosaggio**

Il dosaggio, la frequenza di somministrazione e la durata del trattamento dipendono dalla gravità del suo deficit di proteina C, dalle sue condizioni cliniche e dai suoi livelli di proteina C nel sangue. Il dosaggio e la frequenza delle somministrazioni devono essere modificati sulla base dell'efficacia clinica e degli esami di laboratorio.

Trattamento degli episodi acuti e profilassi a breve termine:

È necessario raggiungere inizialmente una attività della proteina C del 100% (1 UI/ml) e mantenerla al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento.

Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/kg. Il medico effettuerà diversi prelievi di sangue nel tempo per determinare la quantità residua di proteina C nell'organismo.

Si raccomanda la misurazione dell'attività di proteina C per mezzo di substrati cromogenici per la determinazione dei livelli plasmatici di proteina C prima e durante il trattamento con CEPROTIN.

Il dosaggio deve essere determinato sulla base di misurazioni di laboratorio dell'attività della proteina C. In caso di formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (evento trombotico acuto), queste misure devono essere eseguite ogni 6 ore fino a che le sue condizioni sono stabili, successivamente due volte al giorno e in ogni caso subito prima dell'iniezione successiva. È necessario ricordare che l'emivita della proteina C può risultare drasticamente ridotta in presenza di certe condizioni cliniche quali la trombosi acuta con porpora fulminante e necrosi cutanea.

Se la risposta all'iniezione di CEPROTIN è soddisfacente, la somministrazione può essere ridotta gradualmente a una dose ogni 12 ore assicurando un'attività di base della proteina C >25%.

In caso lei riceva un trattamento in profilassi con proteina C, i livelli di base più elevati dovrebbero essere garantiti in situazioni a maggiore rischio di trombosi (ad esempio infezioni, traumi o interventi chirurgici).

Profilassi a lungo termine:

Per il trattamento in profilassi a lungo termine, si raccomanda una dose compresa tra 45 e 60 UI/kg ogni 12 ore. La misurazione dell'attività della proteina C deve essere eseguita per garantire livelli di base pari o superiori al 25%.

In casi rari, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg ha prodotto livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

In caso di malattia renale e/o epatica, è necessario informare il medico, il quale deciderà se modificare o meno il trattamento.

Trattamento in combinazione:

In caso di passaggio al trattamento profilattico permanente con anticoagulanti orali, la terapia sostitutiva con proteina C deve essere interrotta solo dopo l'ottenimento di un livello di anticoagulazione stabile (vedere "Importanti informazioni circa alcuni componenti di CEPROTIN").

All'inizio di un trattamento in combinazione con anticoagulanti (soprattutto antagonisti della vitamina K) e proteina C, i livelli di attività stabile della proteina C devono essere mantenuti superiori a 0,25 UI/ml prima di iniziare il trattamento anticoagulante. Si raccomanda un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Nella combinazione di Concentrato di proteina C e anticoagulanti, il livello di base di proteina C deve essere mantenuto al 10% o più.

In caso di resistenza verso APC che rappresenta un fattore di rischio tromboembolico in una percentuale fino al 5% della popolazione in Europa, il medico può decidere se modificare o meno il trattamento.

### **Somministrazione**

CEPROTIN le verrà somministrato per iniezione endovenosa dopo ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili. Si raccomanda fortemente, ogni volta che le viene somministrata una dose di CEPROTIN, di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere una storia dei lotti utilizzati.

Ricostituire la polvere liofilizzata per soluzione iniettabile di CEPROTIN con il solvente contenuto nella confezione (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili) utilizzando l'ago sterile per la ricostituzione. Ruotare leggermente il flaconcino fino al discioglimento della polvere.

Dopo la ricostituzione, la soluzione viene aspirata con l'ago filtro sterile in una siringa sterile monouso. Un altro ago filtro sterile deve essere utilizzato per aspirare il contenuto di ciascun flaconcino di CEPROTIN ricostituito. La soluzione deve essere eliminata nel caso in cui, dopo la ricostituzione, risultino visibili delle particelle in sospensione.

La soluzione ricostituita deve essere somministrata immediatamente per iniezione endovenosa.

CEPROTIN deve essere somministrato ad una velocità di iniezione non superiore a 2 ml/minuto. In bambini con un peso corporeo inferiore ai 10 kg, la velocità di iniezione non deve superare 0,2 ml/kg/min.

Eventuali soluzioni non utilizzate, flaconcini vuoti, aghi e siringhe usati devono essere eliminati con cura.

La frequenza e la durata del trattamento dipendono dalla gravità del deficit di proteina C, dai risultati della determinazione di proteina C nel suo sangue, oltre che dalla localizzazione e dalla gravità della trombosi.

In caso di trombosi acuta, CEPROTIN può essere somministrato ogni 6 ore. La frequenza delle iniezioni può essere ridotta col diminuire della tendenza alla formazione di trombi.

### **Se usa più CEPROTIN di quanto deve**

Si raccomanda di rispettare il dosaggio e la frequenza di somministrazione consigliati dal medico. Nel caso in cui usasse una dose di CEPROTIN maggiore di quella raccomandata, informi il medico al più presto possibile.

### **Se dimentica di usare CEPROTIN**

Non pertinente.

### **Se interrompe il trattamento con CEPROTIN**

Non interrompa l'uso di CEPROTIN senza consultare il medico.  
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dopo somministrazione di CEPROTIN potrebbe notare qualcuno dei seguenti effetti indesiderati:

- Come con qualsiasi altro prodotto somministrato in vena possono verificarsi reazioni allergiche incluse reazioni gravi e potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi). Lei dovrebbe essere a conoscenza dei sintomi precoci di reazioni allergiche quali senso di bruciore o di puntura nel sito di iniezione, brividi, rossore del volto, arrossamenti della pelle, prurito, difficoltà respiratoria, nausea, cefalea, sonnolenza, pressione sanguigna bassa e oppressione toracica.
- I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati raramente nel corso degli studi clinici (meno di 1 caso su 1.000 dosi somministrate ai pazienti): prurito, rash cutaneo e vertigini.
- Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state registrate segnalazioni di irrequietezza, eccessiva sudorazione, nonché dolore e arrossamento alla sede di iniezione.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare CEPROTIN**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene CEPROTIN**

Polvere:

- Il principio attivo è la proteina C umana
- Gli altri componenti sono albumina umana, trisodio citrato diidrato e cloruro di sodio. Come solvente viene usata acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

##### **Descrizione dell'aspetto di CEPROTIN e contenuto della confezione**

CEPROTIN si presenta sotto forma di polvere e solvente per soluzione iniettabile bianca o di colore crema o come sostanza solida friabile. Dopo ricostituzione la soluzione appare incolore o leggermente giallastra oppure limpida o leggermente opalescente e praticamente priva di particelle visibili.

Ciascuna confezione contiene anche un ago per la ricostituzione ed un ago filtro.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### CEPROTIN 1.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile proteina C umana

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è CEPROTIN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare CEPROTIN
3. Come usare CEPROTIN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CEPROTIN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è CEPROTIN e a cosa serve

CEPROTIN appartiene ad una classe di medicinali chiamati antitrombotici. Questo medicinale contiene Proteina C, una proteina naturale prodotta nel fegato e che è presente anche nel sangue. La Proteina C svolge un ruolo importante nella prevenzione di una formazione eccessiva di coaguli e quindi previene e/o cura la trombosi intravascolare.

CEPROTIN viene impiegato nel trattamento e nella prevenzione di lesioni cutanee trombotiche ed emorragiche (denominate porpora fulminante) in pazienti con grave deficit congenito di proteina C. CEPROTIN può anche essere usato nel trattamento e nella prevenzione di una rara complicanza di un farmaco usato per rendere il sangue più fluido (farmaco anticoagulante denominato cumarina) che può causare gravi lesioni cutanee (necrosi). Inoltre, CEPROTIN può essere utilizzato nel trattamento di eventi in cui si manifesta la formazione di coaguli di sangue (eventi trombotici venosi).

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare CEPROTIN

##### Non usi CEPROTIN

- se è allergico (ipersensibile) alla proteina C umana o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) incluse le proteine murine o l'eparina.

Tuttavia, nel caso di complicazioni derivanti dalla formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (complicanze trombotiche) che comportino un rischio per la vita, il suo medico potrà decidere comunque di proseguire il trattamento con CEPROTIN.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare CEPROTIN. Faccia particolare attenzione con CEPROTIN in caso di insorgenza di sintomi allergici. Tali sintomi includono arrossamenti cutanei, prurito, difficoltà respiratoria, bassa pressione sanguigna, oppressione toracica e shock. Nel caso in cui dovesse avere questi sintomi durante la somministrazione di CEPROTIN, è necessario interrompere

l'iniezione. Questi sintomi possono costituire una reazione allergica verso uno o più dei componenti, alle proteine murine o all'eparina. Il preparato può contenere tracce di eparina e/o di proteine murine in conseguenza del processo di produzione. In caso di insorgenza di una reazione del genere, il medico deciderà il trattamento più appropriato.

Se questo preparato viene utilizzato in pazienti con grave carenza congenita di proteina C, possono insorgere anticorpi che inibiscono la proteina C e che pertanto diminuiscono l'effetto del preparato. Tuttavia, fino ad ora ciò non è stato osservato negli studi clinici.

Per i medicinali ottenuti da sangue o plasma umano vengono adottate alcune misure per evitare la trasmissione di infezioni ai pazienti. Tali misure includono l'attenta selezione dei donatori di sangue e di plasma per assicurare l'esclusione di coloro che potrebbero essere portatori di infezioni, e l'esame di ciascuna donazione e di ciascun campione di plasma per individuare segni di virus/infezioni. Nel processo di lavorazione del sangue o del plasma le aziende produttrici di questi prodotti includono anche delle fasi in grado di rendere innocui o eliminare i virus. Nonostante questo, quando si somministrano medicinali ottenuti da sangue o plasma umano, non è possibile escludere totalmente la possibilità di contrarre delle infezioni. Questo riguarda anche virus finora sconosciuti o emergenti o altri tipi di infezioni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come lo HIV, l'HBV e l'HCV e per il virus HAV non capsulato. Le misure intraprese possono avere un valore limitato nei confronti di virus non capsulati come ad esempio il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può risultare grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti che hanno un sistema immunitario depresso o che hanno alcuni tipi di anemia (es. anemia emolitica).

Il medico potrà consigliarle la vaccinazione contro l'epatite A e B nel caso in cui le vengano regolarmente / ripetutamente somministrati prodotti a base di Proteina C ottenuti da plasma umano.

### **Altri medicinali e CEPROTIN**

Attualmente non sono note interazioni con altri medicinali.

Tuttavia, informi il suo medico o farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione.

Se lei passa al trattamento con anticoagulanti orali, deve continuare la terapia con CEPROTIN fino a che il livello di anticoagulante orale nel sangue è adeguato e stabile.

### **CEPROTIN con cibi e bevande**

Non applicabile.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Il medico deciderà se può effettuare il trattamento con CEPROTIN durante la gravidanza e l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

CEPROTIN non influisce sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari.

### **CEPROTIN contiene sodio**

Questo medicinale contiene 44,9 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale al 2,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

### 3. Come usare CEPROTIN

CEPROTIN deve essere usato per via endovenosa (infusione in vena). Le verrà somministrato sotto il diretto controllo di un medico esperto nel trattamento della terapia sostitutiva con fattori/inibitori della coagulazione nei casi in cui è possibile monitorare l'attività della proteina C. Il dosaggio varia a seconda delle sue condizioni e del suo peso corporeo.

#### Dosaggio

Il dosaggio, la frequenza di somministrazione e la durata del trattamento dipendono dalla gravità del suo deficit di proteina C, dalle sue condizioni cliniche e dai suoi livelli di proteina C nel sangue. Il dosaggio e la frequenza delle somministrazioni devono essere modificati sulla base dell'efficacia clinica e degli esami di laboratorio.

Trattamento degli episodi acuti e profilassi a breve termine:

È necessario raggiungere inizialmente una attività della proteina C del 100% (1 UI/ml) e mantenerla al di sopra del 25% per tutta la durata del trattamento.

Si raccomanda una dose iniziale di 60-80 UI/kg. Il medico effettuerà diversi prelievi di sangue nel tempo per determinare la quantità residua di proteina C nell'organismo.

Si raccomanda la misurazione dell'attività di proteina C per mezzo di substrati cromogenici per la determinazione dei livelli plasmatici di proteina C prima e durante il trattamento con CEPROTIN.

Il dosaggio deve essere determinato sulla base di misurazioni di laboratorio dell'attività della proteina C. In caso di formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (evento trombotico acuto), queste misure devono essere eseguite ogni 6 ore fino a che le sue condizioni sono stabili, successivamente due volte al giorno e in ogni caso subito prima dell'iniezione successiva. È necessario ricordare che l'emivita della proteina C può risultare drasticamente ridotta in presenza di certe condizioni cliniche quali la trombosi acuta con porpora fulminante e necrosi cutanea.

Se la risposta all'iniezione di CEPROTIN è soddisfacente, la somministrazione può essere ridotta gradualmente a una dose ogni 12 ore assicurando un'attività di base della proteina C >25%.

In caso lei riceva un trattamento in profilassi con proteina C, livelli di base più elevati dovrebbero essere garantiti in situazioni a maggiore rischio di trombosi (ad esempio infezioni, traumi o interventi chirurgici).

Profilassi a lungo termine:

Per il trattamento in profilassi a lungo termine, la dose deve essere compresa tra 45 e 60 UI/kg ogni 12 ore. La misurazione dell'attività della proteina C deve essere eseguita per garantire livelli di base pari o superiori al 25%.

In casi rari, l'infusione per via sottocutanea di 250 – 350 UI/kg ha prodotto livelli plasmatici terapeutici di proteina C in pazienti privi di accesso endovenoso.

In caso di malattia renale e/o epatica, è necessario informare il medico, il quale deciderà se modificare o meno il trattamento.

Trattamento in combinazione:

In caso di passaggio al trattamento profilattico permanente con anticoagulanti orali, la terapia sostitutiva con proteina C deve essere interrotta solo dopo l'ottenimento di un livello di anticoagulazione stabile (vedere "Importanti informazioni circa alcuni componenti di CEPROTIN").

All'inizio di un trattamento in combinazione con anticoagulanti (soprattutto antagonisti della vitamina K) e proteina C, i livelli di attività stabile della proteina C devono essere mantenuti superiori a 0,25 UI/ml prima di iniziare il trattamento anticoagulante. Si raccomanda un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR). Nella combinazione di Concentrato di proteina C e anticoagulanti, il livello di base di proteina C deve essere mantenuto al 10% o più.

In caso di resistenza verso APC che rappresenta un fattore di rischio tromboembolico in una percentuale fino al 5% della popolazione in Europa, il medico può decidere se modificare o meno il trattamento.

### **Somministrazione**

CEPROTIN le verrà somministrato per iniezione endovenosa dopo ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili. Si raccomanda fortemente, ogni volta che le viene somministrata una dose di CEPROTIN, di registrare il nome ed il numero di lotto del prodotto al fine di mantenere una storia dei lotti utilizzati.

Ricostituire la polvere liofilizzata per soluzione iniettabile di CEPROTIN con il solvente contenuto nella confezione (acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili) utilizzando l'ago sterile per la ricostituzione. Ruotare leggermente il flaconcino fino al discioglimento della polvere.

Dopo la ricostituzione, la soluzione viene aspirata con l'ago filtro sterile in una siringa sterile monouso. Un altro ago filtro sterile deve essere utilizzato per aspirare il contenuto di ciascun flaconcino di CEPROTIN ricostituito. La soluzione deve essere eliminata nel caso in cui, dopo la ricostituzione, risultino visibili delle particelle in sospensione.

La soluzione ricostituita deve essere somministrata immediatamente per iniezione endovenosa

CEPROTIN deve essere somministrato ad una velocità di iniezione non superiore a 2 ml/minuto. In bambini con un peso corporeo inferiore ai 10 kg, la velocità di iniezione non deve superare 0,2 ml/kg/min.

Eventuali soluzioni non utilizzate, flaconcini vuoti, aghi e siringhe usati devono essere eliminati con cura.

La frequenza e la durata del trattamento dipendono dalla gravità del deficit di proteina C, dai risultati della determinazione di proteina C nel suo sangue, oltre che dalla localizzazione e dalla gravità della trombosi.

In caso di trombosi acuta, CEPROTIN può essere somministrato ogni 6 ore. La frequenza delle iniezioni può essere ridotta col diminuire della tendenza alla formazione di trombi.

### **Se usa più CEPROTIN di quanto deve**

Si raccomanda di rispettare il dosaggio e la frequenza di somministrazione consigliati dal medico. Nel caso in cui usasse una dose di CEPROTIN maggiore di quella raccomandata, informi il medico al più presto possibile.

### **Se dimentica di usare CEPROTIN**

Non pertinente.

### **Se interrompe il trattamento con CEPROTIN**

Non interrompa l'uso di CEPROTIN senza consultare il medico.  
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dopo somministrazione di CEPROTIN potrebbe notare qualcuno dei seguenti effetti indesiderati:

- Come con qualsiasi altro prodotto somministrato in vena possono verificarsi reazioni allergiche incluse reazioni gravi e potenzialmente a rischio per la vita (anafilassi).
- Lei dovrebbe essere a conoscenza dei sintomi precoci di reazioni allergiche quali senso di bruciore o di puntura nel sito di iniezione, brividi, rossore del volto, arrossamenti della pelle, prurito, difficoltà respiratoria, nausea, cefalea, sonnolenza, pressione sanguigna bassa e oppressione toracica.
- I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati raramente nel corso degli studi clinici (meno di 1 caso su 1.000 dosi somministrate ai pazienti): prurito, rash cutaneo e vertigini.
- Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono state registrate segnalazioni di irrequietezza, eccessiva sudorazione, nonché dolore e arrossamento alla sede di iniezione.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare CEPROTIN**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene CEPROTIN**

Polvere:

- Il principio attivo è la proteina C umana
- Gli altri componenti sono albumina umana, trisodio citrato diidrato e cloruro di sodio. Come solvente viene usata acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

##### **Descrizione dell'aspetto di CEPROTIN e contenuto della confezione**

CEPROTIN si presenta sotto forma di polvere e solvente per soluzione iniettabile bianca o di colore crema o come sostanza solida friabile. Dopo ricostituzione la soluzione appare incolore o leggermente giallastra oppure limpida o leggermente opalescente e praticamente priva di particelle visibili.

Ciascuna confezione contiene anche un ago per la ricostituzione ed un ago filtro.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.