

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CEPROTIN 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Proteïne C uit humaan plasma gezuiverd door monoklonale antistoffen afkomstig van muizen. CEPROTIN 500 IE* wordt bereid als een poeder dat per injectieflacon nominaal 500 IE humane proteïne C bevat. Na reconstitutie met 5 ml gesteriliseerd water voor injecties bevat het product ongeveer 100 IE/ml humane proteïne C.

De sterkte (IE) wordt bepaald met een chromogene substraatmethode tegenover de internationale standaard van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

*Eén Internationale Eenheid (IE) proteïne C komt overeen met de amidolytisch gemeten activiteit van proteïne C in 1 ml normaal plasma.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 22,5 mg natrium per injectieflacon.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Humaan proteïne C, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Gelyofiliseerd wit of roomkleurig poeder of witte of roomkleurige brosse stof. Na reconstitutie heeft de oplossing een pH tussen 6,7 en 7,3 en een osmolaliteit van niet minder dan 240 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

CEPROTIN is geïndiceerd voor profylactisch gebruik bij en behandeling van purpura fulminans, door cumarine geïnduceerde huidnecrose en veneuze trombotische gebeurtenissen bij patiënten met ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling met CEPROTIN moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met substitutietherapie met stollingsfactoren/-inhibitoren waarbij monitoring van proteïne C-activiteit mogelijk is.

Dosering

De dosis moet per patiënt worden aangepast op basis van het uitgevoerde laboratoriumonderzoek.

Behandeling van acute episodes en kortetermijnpreventie (waaronder invasieve procedures)

In het begin van de behandeling moet een proteïne C-activiteit van 100 % (1 IE/ml) worden verkregen, waarna een activiteit van meer dan 25 % moet worden behouden gedurende de volledige behandeling.

Een begindosis van 60 tot 80 IE/kg wordt aanbevolen om de recovery en de halfwaardetijd te bepalen. De meting van proteïne C-activiteit met chromogene substraten wordt aanbevolen om bij de patiënt

het niveau van proteïne C-activiteit in plasma te bepalen vóór en tijdens de behandeling met CEPROTIN.

De dosering moet worden bepaald op basis van laboratoriummetingen van de proteïne C-activiteit. In geval van een acute trombotische toestand moeten deze metingen elke 6 uur worden uitgevoerd tot de toestand van de patiënt gestabiliseerd is; daarna tweemaal per dag en steeds onmiddellijk vóór de volgende injectie. Er moet rekening mee worden gehouden dat de halfwaardetijd van proteïne C sterk kan worden ingekort in bepaalde klinische omstandigheden zoals acute trombose met purpura fulminans en huidnecrose.

Bij een bevredigende respons op CEPROTIN-injectie (bepaald aan de hand van een chromogene test), kan de dosering geleidelijk worden afgebouwd tot een dosering van om de 12 uur waarbij een dalspiegel van de proteïne C-activiteit van >25% (>0,25 IE/ml) gewaarborgd is.

Bij patiënten die behandeld worden tijdens de acute fase van hun ziekte, kunnen veel kleinere toenames van de proteïne C-activiteit worden waargenomen. Het grote verschil in individuele respons wijst erop dat de effecten van CEPROTIN op stollingsparameters regelmatig moeten worden gecontroleerd.

Bij patiënten die proteïne C profylactisch krijgen toegediend, kunnen hogere dalconcentraties noodzakelijk zijn in geval van een verhoogd risico op trombose (zoals infectie, trauma of een chirurgische ingreep).

Langetermijnpreventie

Voor langetermijnpreventie wordt een dosis van 45 tot 60 IE/kg om de 12 uur aanbevolen. Om dalconcentraties van 25% of meer te waarborgen, moet de proteïne C-activiteit worden gemeten. De dosis of de frequentie van de infusies dient overeenkomstig te worden aangepast.

Bij patiënten zonder intraveneuze toegang zijn in zeldzame en uitzonderlijke gevallen therapeutische niveaus van proteïne C-activiteit in plasma bereikt na subcutane infusie van 250 tot 350 IE/kg.

Combinatietherapie

Indien de patiënt overgeschakeld wordt op permanente preventie met orale antistollingsmiddelen, mag de substitutie van proteïne C slechts worden stopgezet zodra stabiele antistolling verkregen is (zie rubriek 4.5). Tijdens de beginfase van een therapie met orale antistollingsmiddelen is het bovendien aan te bevelen eerder te starten met een lage dosis en deze geleidelijk te verhogen, dan een standaard oplaaddosis te gebruiken.

Bij aanvang van combinatietherapie van anticoagulantia (in het bijzonder vitamine K-antagonisten) met proteïne C moeten, voordat de antistollingstherapie wordt gestart, stabiele activiteitsconcentraties van proteïne C van meer dan 0,25 IE/ml (chromogeen) worden aangehouden. Zorgvuldige controle van de *International Normalized Ratio* (internationale genormaliseerde ratio, INR) wordt aanbevolen. Bij de combinatietherapie van proteïne C-concentraat en anticoagulantia wordt aanbevolen een dalconcentratie van proteïne C van ongeveer 10% of meer aan te houden.

Bijzondere populaties

Pediatrie patiënten

Gebaseerd op de beperkte klinische ervaring bij kinderen op basis van rapporten en studies, die betrekking hebben op 83 patiënten, worden doseringsrichtlijnen voor volwassenen ook geldig beschouwd voor de neonatale en pediatrie patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.1).

Geactiveerde Proteïne C (APC)-resistentie

Bij patiënten met ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie **in combinatie met APC-weerstand** zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar om de veiligheid en de werkzaamheid van CEPROTIN te ondersteunen.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van CEPROTIN bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis is niet vastgesteld. Patiënten met deze aandoeningen moeten nauwkeuriger worden gecontroleerd en gevolgd.

Wijze van toediening

CEPROTIN wordt via intraveneuze injectie toegediend na reconstitutie van het poeder voor oplossing voor injectie met gesteriliseerd water voor injecties.

CEPROTIN moet worden toegediend met een maximale injectiesnelheid van 2 ml per minuut. Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg mag de injectiesnelheid echter niet meer dan 0,2 ml/kg/min bedragen.

Zoals bij elk intraveneus proteïneproduct, kunnen allergische overgevoeligheidsreacties worden waargenomen. Indien allergische symptomen van acute en levensbedreigende aard optreden, mag CEPROTIN alleen worden toegediend indien voorzieningen voor de instandhouding van de levensfuncties beschikbaar zijn.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor muizenproteïne of heparine, behalve wanneer levensbedreigende trombotische complicaties moeten worden behandeld.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Aangezien het risico op een allergische overgevoeligheidsreactie niet kan worden uitgesloten, moeten patiënten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties zoals plaatselijke urticaria, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. Indien deze symptomen optreden, moeten patiënten de arts inlichten. Het wordt aanbevolen het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten.

In geval van shock moeten de geldende medische richtlijnen voor de behandeling van shock worden gevolgd.

Remmers

Indien het preparaat gebruikt wordt bij patiënten met ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie, kunnen zich antistoffen ontwikkelen die de werking van proteïne C afremmen.

Overdraagbare agentia

Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals hiv, HBV en HCV, en tegen het niet-gekapselde virus HAV.

Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-gekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immunodeficiëntie of verhoogde erythroïese (zoals hemolytische anemie).

Geschikte vaccinatie (tegen hepatitis A en B) moet worden overwogen voor patiënten die regelmatig/herhaaldelijk humane plasma-afgeleide proteïne C-producten toegediend krijgen.

Door heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

CEPROTIN kan sporen van heparine bevatten. Er kunnen door heparine geïnduceerde allergische reacties worden waargenomen, die in verband kunnen worden gebracht met een snelle afname van het aantal trombocyten (HIT). Bij patiënten met HIT kunnen symptomen optreden zoals arteriële en veneuze trombose, diffuse intravasale stolling (DIS), purpura, petechieën en maag-darmbloeding (melen). Indien HIT vermoed wordt, moet het aantal trombocyten onmiddellijk worden bepaald en moet, indien nodig, de therapie met CEPROTIN worden stopgezet. HIT is moeilijk vast te stellen doordat deze symptomen reeds aanwezig kunnen zijn bij patiënten in de acute fase van ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie. Bij patiënten met HIT moet het gebruik van geneesmiddelen met heparine voortaan worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van antistollingsmiddelen

Tijdens klinische studies zijn verscheidene bloedingen waargenomen. Gelijktijdige toediening van antistollingsmiddelen (zoals heparine) kan de oorzaak geweest zijn van deze bloedingen. Het kan echter niet volledig worden uitgesloten dat de toediening van CEPROTIN deze bloedingen verder in hand gewerkt heeft.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 22,5 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Momenteel zijn er geen interacties bekend met andere geneesmiddelen.

Interactie met vitamine K-antagonisten

Bij patiënten bij wie een behandeling gestart wordt met orale antistollingsmiddelen die behoren tot de groep van vitamine K-antagonisten (zoals warfarine), kan een toestand van voorbijgaande hypercoagulabiliteit optreden voordat het gewenste antistollingseffect duidelijk wordt. Dit voorbijgaande effect kan worden verklaard doordat proteïne C, zelf een vitamine K-afhankelijke plasmaproteïne, een kortere halfwaardetijd heeft dan de meeste vitamine K-afhankelijke proteïnen (d.w.z. II, IX en X). Daarna wordt de proteïne C-activiteit tijdens de beginfase van de behandeling sneller onderdrukt dan de activiteit van de prostollingsfactoren. Indien de patiënt overgeschakeld

wordt op orale antistollingsmiddelen, moet daarom de substitutie van proteïne C worden voortgezet tot stabiele antistolling verkregen wordt. Hoewel bij elke patiënt door warfarine geïnduceerde huidnecrose kan optreden tijdens de beginfase van een therapie met orale antistollingsmiddelen, lopen vooral personen met aangeboren proteïne C-deficiëntie een risico (zie rubriek 4.2).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Hoewel CEPROTIN veilig gebruikt is tijdens de behandeling van zwangere vrouwen met proteïne C-deficiëntie, is de veiligheid voor gebruik bij zwangere vrouwen niet vastgesteld tijdens gecontroleerde klinische studies. Bovendien is er geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van proteïne C via de moedermelk. Daarom moeten het voordeel van het gebruik van CEPROTIN tijdens zwangerschap of borstvoeding en het risico voor moeder en baby worden afgewogen. CEPROTIN mag alleen worden toegediend indien het gebruik duidelijk aangewezen is.

Voor informatie over de parvovirus B19-infectie, zie rubriek 4.4.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

CEPROTIN heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zoals bij alle intraveneuze producten, kunnen allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties. Daartoe kunnen behoren: angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de injectieplaats, rillingen, blozen, rash, pruritus, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, plaatselijke urticaria, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, tintelingen, braken en piepende ademhaling. Indien deze symptomen optreden, wordt patiënten aangeraden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tijdens klinische studies met CEPROTIN zijn in totaal drie niet-ernstige bijwerkingen gemeld bij 1 van de 67 patiënten die aan deze studies deelgenomen hebben (rash en pruritus (gegroepeerd als overgevoeligheid) en duizeligheid). In totaal zijn er 6375 toedieningen met CEPROTIN uitgevoerd.

Frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

De verdeling van gerelateerde bijwerkingen is als volgt:

Systeem/orgaan-klasse	Bijwerking	Voorkeurs-term	Frequentie-categorie volgens infusies
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	Rash	Zelden
		Pruritus	Zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid	Duizeligheid	Zelden

Ervaringen na het op de markt brengen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld nadat het product op de markt gebracht is (postmarketing) en de frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend:

Psychische stoornissen: rusteloosheid

Huid- en onderhuidaandoeningen: hyperhidrose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: injectieplaatsreactie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met CEPROTIN gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: categorie van antitrombotica. ATC-code: B01AD12

Werkingsmechanisme

Proteïne C is een vitamine K-afhankelijke antistollingsglycoproteïne die in de lever gesynthetiseerd wordt. Door het trombine-trombomodulinecomplex wordt het op het endotheeloppervlak omgezet in APC. APC is een serineprotease met sterke antistollingseffecten, vooral in aanwezigheid van de eigen cofactor proteïne S. De werking van APC bestaat in de inactivering van de geactiveerde vormen van factor V en factor VIII, wat leidt tot een afname van trombinevorming. Het is tevens gebleken dat APC beschikt over profibrinolytische effecten.

De intraveneuze toediening van CEPROTIN zorgt voor een onmiddellijke maar tijdelijke toename van de niveaus van proteïne C-activiteit in plasma. Substitutie van proteïne C bij patiënten met proteïne C-deficiëntie maakt controle of, indien profylactisch toegediend, preventie van trombotische complicaties mogelijk.

Klinische werkzaamheid

In een afgerond prospectief, multicentrisch, open-label, niet gerandomiseerd, 3-delig, klinisch fase 2/3-onderzoek bij proefpersonen met ernstige congenitale proteïne C-deficiëntie werd de werkzaamheid en veiligheid van proteïne C-concentraat beoordeeld (hoofdonderzoek 400101). Aan dit onderzoek namen 18 proefpersonen deel met ernstige congenitale proteïne C-deficiëntie, gedefinieerd als proteïne C-activiteit <20% en met een mediane leeftijd van 5,8 jaar (tussen 0 en 26 jaar). In de groep van langetermijnpreventie was de mediane leeftijd 2,8 jaar (tussen 0 en 22 jaar). In totaal werden 24 gevallen van purpura fulminans (PF), door cumarine geïnduceerde huidnecrose (CISN) en andere vasculaire trombo-embolische gebeurtenissen behandeld met CEPROTIN bij 11 proefpersonen. Zeven behandelingsperioden van kortetermijnpreventie vóór de chirurgische ingreep of de aanvang van antistollingstherapie en 8 behandelingsperioden van langetermijnpreventie werden geanalyseerd. De onderzoeksresultaten tonen aan dat CEPROTIN werkzaam is voor de behandeling van acute trombotische episodes en ondersteunen het profylactisch gebruik van CEPROTIN op zowel korte als lange termijn.

Andere ervaring met CEPROTIN omvat praktijkgevallen en een klinische studie bij in totaal 69 pediatrische patiënten met verworven proteïne C-deficiëntie. Het betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, doseringsbepalende studie voor de indicatie

van verworven proteïne C-deficiëntie als gevolg van meningokokkensepsis (IMAG 112). De meldingen wijzen erop dat CEPROTIN goed verdragen wordt bij kinderen en jonge zuigelingen.

Doseringen van bovenstaande studies, die betrekking hebben op 87 patiënten, tonen aan dat doseringsrichtlijnen voor volwassenen ook gelden voor de neonatale en pediatrie patiëntenpopulatie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn 21 asymptomatische patiënten met homozygote of dubbelheterozygote proteïne C-deficiëntie geëvalueerd voor farmacokinetische gegevens. De proteïne C-activiteit in plasma was gemeten met behulp van chromogeen onderzoek. De individuele halfwaardetijden varieerden van 4,4 tot 15,8 uur bij gebruik van een compartimentenmodel, en van 4,9 tot 14,7 uur in het geval van een niet-compartimentenmodel. De individuele incrementele recovery varieerde van 0,50 tot 1,76 [(IE/dl)/(IE/kg)]. De patiënten verschilden significant in leeftijd, lichaamsgewicht en plasmavolume.

Bij patiënten met een acute trombotische aandoening kunnen zowel de incrementele toename van de niveaus van proteïne C-activiteit in plasma als de halfwaardetijd aanzienlijk worden beperkt.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Proteïne C in CEPROTIN is een normaal bestanddeel van humaan plasma en werkt als endogene proteïne C. Experimentele studies naar tumorverwekkende of mutagene effecten, vooral bij heterologe species, worden daarom niet noodzakelijk geacht.

Uit tests op toxiciteit bij enkelvoudige doses is gebleken dat zelfs doses die een aantal keren boven de voor mensen aanbevolen dosering per kilogram lichaamsgewicht liggen (tienvoudig), niet geleid hebben tot toxische effecten bij knaagdieren.

De Ames-test heeft aangetoond dat CEPROTIN geen mutagene effecten heeft.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de toxiciteit bij herhaalde doses omdat vroegere ervaring met stollingspreparaten aangetoond heeft dat deze studies van geringe waarde zijn. Het verschil tussen exogene en humane proteïne C leidt onvermijdelijk tot een immuunrespons met vorming van antistoffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder:

humane albumine
trinatriumcitraat-dihydraat
natriumchloride

Oplosmiddel:

gesteriliseerd water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

500 IE en 1.000 IE: Het CEPROTIN-poeder wordt geleverd in injectieflacons van neutraal glas (hetzij hydrolytisch type I voor 500 IE, hetzij hydrolytisch type II voor 1.000 IE).

Het oplosmiddel wordt geleverd in injectieflacons van neutraal glas (hydrolytisch type I). De injectieflacons met poeder en oplosmiddel zijn afgesloten met een butylrubber stop.

Elke verpakking bevat ook:

- één transfernaald;
- één filternaald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het gevriesdroogde CEPROTIN-poeder voor oplossing voor injectie wordt met behulp van de steriele transfernaald gereconstitueerd met het bijgeleverde oplosmiddel (gesteriliseerd water voor injecties). De injectieflacon wordt voorzichtig rondgedraaid tot alle poeder opgelost is. Na reconstitutie is de oplossing kleurloos tot lichtgeelachtig en helder tot lichtopaalachtig en hoofdzakelijk vrij van zichtbare deeltjes.

De oplossing wordt door de steriele filternaald opgezogen in een steriele wegwerpspuit. Voor elke injectieflacon met gereconstitueerde CEPROTIN moet een nieuwe, ongebruikte filternaald worden gebruikt. De oplossing moet worden vernietigd indien deeltjes waargenomen worden.

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk worden toegediend via intraveneuze injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/190/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2001

Datum van laatste verlenging: 16 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CEPROTIN 1.000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Proteïne C uit humaan plasma gezuiverd door monoklonale antistoffen afkomstig van muizen. CEPROTIN 1.000 IE* wordt bereid als een poeder dat per injectieflacon nominaal 1.000 IE humane proteïne C bevat. Na reconstitutie met 10 ml gesteriliseerd water voor injecties bevat het product ongeveer 100 IE/ml humane proteïne C.

De sterkte (IE) wordt bepaald met een chromogene substraatmethode tegenover de internationale standaard van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

*Eén Internationale Eenheid (IE) proteïne C komt overeen met de amidolytisch gemeten activiteit van proteïne C in 1 ml normaal plasma.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 44,9 mg natrium per injectieflacon.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Humaan proteïne C, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Gelyofiliseerd wit of roomkleurig poeder of witte of roomkleurige brosse stof. Na reconstitutie heeft de oplossing een pH tussen 6,7 en 7,3 en een osmolaliteit van niet minder dan 240 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

CEPROTIN is geïndiceerd voor profylactisch gebruik bij en behandeling van purpura fulminans, door cumarine geïnduceerde huidnecrose en veneuze trombotische gebeurtenissen bij patiënten met ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling met CEPROTIN moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met substitutietherapie met stollingsfactoren/-inhibitoren waarbij monitoring van proteïne C-activiteit mogelijk is.

Dosering

De dosis moet per patiënt worden aangepast op basis van het uitgevoerde laboratoriumonderzoek.

Behandeling van acute episodes en kortetermijnpreventie (waaronder invasieve procedures)

In het begin van de behandeling moet een proteïne C-activiteit van 100 % (1 IE/ml) worden verkregen, waarna een activiteit van meer dan 25 % moet worden behouden gedurende de volledige behandeling.

Een begindosis van 60 tot 80 IE/kg wordt aanbevolen om de recovery en de halfwaardetijd te bepalen. De meting van proteïne C-activiteit met chromogene substraten wordt aanbevolen om bij de patiënt

het niveau van proteïne C-activiteit in plasma te bepalen vóór en tijdens de behandeling met CEPROTIN.

De dosering moet worden bepaald op basis van laboratoriummetingen van de proteïne C-activiteit. In geval van een acute trombotische toestand moeten deze metingen elke 6 uur worden uitgevoerd tot de toestand van de patiënt gestabiliseerd is; daarna tweemaal per dag en steeds onmiddellijk vóór de volgende injectie. Er moet rekening mee worden gehouden dat de halfwaardetijd van proteïne C sterk kan worden ingekort in bepaalde klinische omstandigheden zoals acute trombose met purpura fulminans en huidnecrose.

Bij een bevredigende respons op CEPROTIN-injectie (bepaald aan de hand van een chromogene test), kan de dosering geleidelijk worden afgebouwd tot een dosering van om de 12 uur waarbij een dalspiegel proteïne C-activiteit >25% (>0,25 IE/ml) gewaarborgd is.

Bij patiënten die behandeld worden tijdens de acute fase van hun ziekte, kunnen veel kleinere toenames van de proteïne C-activiteit worden waargenomen. Het grote verschil in individuele respons wijst erop dat de effecten van CEPROTIN op stollingsparameters regelmatig moeten worden gecontroleerd.

Bij patiënten die proteïne C profylactisch krijgen toegediend, kunnen hogere dalconcentraties noodzakelijk zijn in geval van een verhoogd risico op trombose (zoals infectie, trauma of een chirurgische ingreep).

Langetermijnpreventie

Voor langetermijnpreventie wordt een dosis van 45 tot 60 IE/kg om de 12 uur aanbevolen. Om dalconcentraties van 25% of meer te waarborgen, moet de proteïne C-activiteit worden gemeten. De dosis of de frequentie van de infusies dient overeenkomstig te worden aangepast.

Bij patiënten zonder intraveneuze toegang zijn in zeldzame en uitzonderlijke gevallen therapeutische niveaus van proteïne C-activiteit in plasma bereikt na subcutane infusie van 250 tot 350 IE/kg.

Combinatietherapie

Indien de patiënt overgeschakeld wordt op permanente preventie met orale antistollingsmiddelen, mag de substitutie van proteïne C slechts worden stopgezet zodra stabiele antistolling verkregen is (zie rubriek 4.5). Tijdens de beginfase van een therapie met orale antistollingsmiddelen is het bovendien aan te bevelen eerder te starten met een lage dosis en deze geleidelijk te verhogen, dan een standaard oplaaddosis te gebruiken.

Bij de aanvang van combinatietherapie van anticoagulantia (in het bijzonder vitamine K-antagonisten) met proteïne C, moeten voordat de antistollingstherapie wordt gestart, stabiele activiteitsconcentraties van proteïne C van meer dan 0,25 IE/ml (chromogeen) worden aangehouden. Zorgvuldige controle van de *International Normalized Ratio* (internationale genormaliseerde ratio, INR) wordt aanbevolen. Bij de combinatietherapie van proteïne C-concentraat en anticoagulantia wordt aanbevolen een dalconcentratie van proteïne C van ongeveer 10% of meer aan te houden.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Gebaseerd op de beperkte klinische ervaring bij kinderen op basis van rapporten en studies, die betrekking hebben op 83 patiënten, worden doseringsrichtlijnen voor volwassenen ook geldig beschouwd voor de neonatale en pediatrische patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.1).

Geactiveerde Proteïne C (APC)-resistentie

Bij patiënten met ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie **in combinatie met APC-weerstand** zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar om de veiligheid en de werkzaamheid van CEPROTIN te ondersteunen.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van CEPROTIN bij patiënten met een verminderde nier en/of leverfunctie is niet vastgesteld. Patiënten met dergelijke aandoeningen moeten nauwkeuriger worden gecontroleerd en gevolgd.

Wijze van toediening

CEPROTIN wordt via intraveneuze injectie toegediend na reconstitutie van het poeder voor oplossing voor injectie met gesteriliseerd water voor injecties.

CEPROTIN moet worden toegediend met een maximale injectiesnelheid van 2 ml per minuut. Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg mag de injectiesnelheid echter niet meer dan 0,2 ml/kg/min bedragen.

Zoals bij elk intraveneus proteïneproduct, kunnen allergische overgevoeligheidsreacties worden waargenomen. Indien allergische symptomen van acute en levensbedreigende aard optreden, mag CEPROTIN alleen worden toegediend indien voorzieningen voor de instandhouding van de levensfuncties beschikbaar zijn.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor muizenproteïne of heparine, behalve wanneer levensbedreigende trombotische complicaties moeten worden behandeld.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Aangezien het risico op een allergische overgevoeligheidsreactie niet kan worden uitgesloten, moeten patiënten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties zoals plaatselijke urticaria, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. Indien deze symptomen optreden, moeten patiënten de arts inlichten. Het wordt aanbevolen het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten.

In geval van shock moeten de geldende medische richtlijnen voor de behandeling van shock worden gevolgd.

Remmers

Indien het preparaat gebruikt wordt bij patiënten met ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie, kunnen zich antistoffen ontwikkelen die de werking van proteïne C afremmen.

Overdraagbare agentia

Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals hiv, HBV en HCV, en tegen het niet-gekapselde virus HAV.

Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-gekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immunodeficiëntie of verhoogde erythroïese (zoals hemolytische anemie).

Geschikte vaccinatie (tegen hepatitis A en B) moet worden overwogen voor patiënten die regelmatig/herhaaldelijk humane plasma-afgeleide proteïne C-producten toegediend krijgen.

Door heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT)

CEPROTIN kan sporen van heparine bevatten. Er kunnen door heparine geïnduceerde allergische reacties worden waargenomen, die in verband kunnen worden gebracht met een snelle afname van het aantal trombocyten (HIT). Bij patiënten met HIT kunnen symptomen optreden zoals arteriële en veneuze trombose, diffuse intravasale stolling (DIS), purpura, petechieën en maag-darmbloeding (melen). Indien HIT vermoed wordt, moet het aantal trombocyten onmiddellijk worden bepaald en moet, indien nodig, de therapie met CEPROTIN worden stopgezet. HIT is moeilijk vast te stellen doordat deze symptomen reeds aanwezig kunnen zijn bij patiënten in de acute fase van ernstige aangeboren proteïne C-deficiëntie. Bij patiënten met HIT moet het gebruik van geneesmiddelen met heparine voortaan worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van antistollingsmiddelen

Tijdens klinische studies zijn verscheidene bloedingen waargenomen. Gelijktijdige toediening van antistollingsmiddelen (zoals heparine) kan de oorzaak geweest zijn van deze bloedingen. Het kan echter niet volledig worden uitgesloten dat de toediening van CEPROTIN deze bloedingen verder in hand gewerkt heeft.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 44,9 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Momenteel zijn er geen interacties bekend met andere geneesmiddelen.

Interactie met vitamine K-antagonisten

Bij patiënten bij wie een behandeling gestart wordt met orale antistollingsmiddelen die behoren tot de groep van vitamine K-antagonisten (zoals warfarine), kan een toestand van voorbijgaande hypercoagulabiliteit optreden voordat het gewenste antistollingseffect duidelijk wordt. Dit voorbijgaande effect kan worden verklaard doordat proteïne C, zelf een vitamine K-afhankelijke plasmaproteïne, een kortere halfwaardetijd heeft dan de meeste vitamine K-afhankelijke proteïnen (d.w.z. II, IX en X). Daarna wordt de proteïne C-activiteit tijdens de beginfase van de behandeling sneller onderdrukt dan de activiteit van de prostollingsfactoren. Indien de patiënt overgeschakeld

wordt op orale antistollingsmiddelen, moet daarom de substitutie van proteïne C worden voortgezet tot stabiele antistolling verkregen wordt. Hoewel bij elke patiënt door warfarine geïnduceerde huidnecrose kan optreden tijdens de beginfase van een therapie met orale antistollingsmiddelen, lopen vooral personen met aangeboren proteïne C-deficiëntie een risico (zie rubriek 4.2).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Hoewel CEPROTIN veilig gebruikt is tijdens de behandeling van zwangere vrouwen met proteïne C-deficiëntie, is de veiligheid voor gebruik bij zwangere vrouwen niet vastgesteld tijdens gecontroleerde klinische studies. Bovendien is er geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van proteïne C via de moedermelk. Daarom moeten het voordeel van het gebruik van CEPROTIN tijdens zwangerschap of borstvoeding en het risico voor moeder en baby worden afgewogen. CEPROTIN mag alleen worden toegediend indien het gebruik duidelijk aangewezen is.

Voor informatie over de parvovirus B19-infectie, zie rubriek 4.4.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

CEPROTIN heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zoals bij alle intraveneuze producten, kunnen allergische overgevoeligheidsreacties optreden. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties. Daartoe kunnen behoren: angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de injectieplaats, rillingen, blozen, rash, pruritus, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, plaatselijke urticaria, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, tintelingen, braken en piepende ademhaling. Indien deze symptomen optreden, wordt patiënten aangeraden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tijdens klinische studies met CEPROTIN zijn in totaal drie niet-ernstige bijwerkingen gemeld bij 1 van de 67 patiënten die aan deze studies deelgenomen hebben (rash en pruritus (gegroepeerd als overgevoeligheid) en duizeligheid). In totaal zijn er 6375 toedieningen met CEPROTIN uitgevoerd.

Frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

De verdeling van gerelateerde bijwerkingen is als volgt:

Systeem/orgaan-klasse	Bijwerking	Voorkeurs-term	Frequentie-categorie volgens infusies
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	Rash	Zelden
		Pruritus	Zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid	Duizeligheid	Zelden

Ervaringen na het op de markt brengen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld nadat het product op de markt gebracht is (postmarketing) en de frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend:

Psychische stoornissen: rusteloosheid

Huid- en onderhuidaandoeningen: hyperhidrose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: injectieplaatsreactie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met CEPROTIN gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: categorie van antitrombotica. ATC-code: B01AD12

Werkingsmechanisme

Proteïne C is een vitamine K-afhankelijke antistollingsglycoproteïne die in de lever gesynthetiseerd wordt. Door het trombine-trombomodulinecomplex wordt het op het endotheeloppervlak omgezet in APC. APC is een serineprotease met sterke antistollingseffecten, vooral in aanwezigheid van de eigen cofactor proteïne S. De werking van APC bestaat in de inactivering van de geactiveerde vormen van factor V en factor VIII, wat leidt tot een afname van trombinevorming. Het is tevens gebleken dat APC beschikt over profibrinolytische effecten.

De intraveneuze toediening van CEPROTIN zorgt voor een onmiddellijke maar tijdelijke toename van de niveaus van proteïne C-activiteit in plasma. Substitutie van proteïne C bij patiënten met proteïne C-deficiëntie maakt controle of, indien profylactisch toegediend, preventie van trombotische complicaties mogelijk.

Klinische werkzaamheid

In een afgerond prospectief, multicentrisch, open-label, niet gerandomiseerd, 3-delig, fase 2/3 klinisch onderzoek bij proefpersonen met ernstige congenitale proteïne C-deficiëntie werd de werkzaamheid en veiligheid van proteïne C-contraat beoordeeld (hoofdonderzoek 400101). Aan dit onderzoek namen 18 proefpersonen deel met ernstige congenitale proteïne C-deficiëntie, gedefinieerd als proteïne C-activiteit <20% en met een mediane leeftijd van 5,8 jaar (tussen 0 en 26 jaar). In de groep van langetermijnpreventie was de mediane leeftijd 2,8 jaar (tussen 0 en 22 jaar). In totaal werden 24 gevallen van purpura fulminans (PF), door cumarine geïnduceerde huidnecrose (CISN) en andere vasculaire trombo-embolische gebeurtenissen behandeld met CEPROTIN bij 11 proefpersonen. Zeven behandelingsperiodes van kortetermijnpreventie vóór de chirurgische ingreep of de aanvang van antistollingstherapie en 8 behandelingsperiodes van langetermijnpreventie werden geanalyseerd. De onderzoeksresultaten tonen aan dat CEPROTIN werkzaam is voor de behandeling van acute trombotische episodes en ondersteunen het profylactisch gebruik van CEPROTIN op zowel korte als lange termijn.

Andere ervaring met CEPROTIN omvat praktijkgevallen en een klinische studie bij in totaal 69 pediatrische patiënten met verworven proteïne C-deficiëntie. Het betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, doseringsbepalende studie voor de indicatie van verworven proteïne C-deficiëntie als gevolg van meningokokkensepsis (IMAG 112). De meldingen wijzen erop dat CEPROTIN goed verdragen wordt bij kinderen en jonge zuigelingen.

Doseringen van bovenstaande studies, die betrekking hebben op 87 patiënten, tonen aan dat doseringsrichtlijnen voor volwassenen ook gelden voor de neonatale en pediatrie patiëntenpopulatie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn 21 asymptomatische patiënten met homozygote of dubbelheterozygote proteïne C-deficiëntie geëvalueerd voor farmacokinetische gegevens. De proteïne C-activiteit in plasma was gemeten met behulp van chromogeen onderzoek. De individuele halfwaardetijden varieerden van 4,4 tot 15,8 uur bij gebruik van een compartimentenmodel, en van 4,9 tot 14,7 uur in het geval van een niet-compartimentenmodel. De individuele incrementele recovery varieerde van 0,50 tot 1,76 [(IE/dl)/(IE/kg)]. De patiënten verschilden significant in leeftijd, lichaamsgewicht en plasmavolume.

Bij patiënten met een acute trombotische aandoening kunnen zowel de incrementele toename van de niveaus van proteïne C-activiteit in plasma als de halfwaardetijd aanzienlijk worden beperkt.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Proteïne C in CEPROTIN is een normaal bestanddeel van humaan plasma en werkt als endogene proteïne C. Experimentele studies naar tumorverwekkende of mutagene effecten, vooral bij heterologe species, worden daarom niet noodzakelijk geacht.

Uit tests op toxiciteit bij enkelvoudige doses is gebleken dat zelfs doses die een aantal keren boven de voor mensen aanbevolen dosering per kilogram lichaamsgewicht liggen (tienvoudig), niet geleid hebben tot toxische effecten bij knaagdieren.

De Ames-test heeft aangetoond dat CEPROTIN geen mutagene effecten heeft.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de toxiciteit bij herhaalde doses omdat vroegere ervaring met stollingspreparaten aangetoond heeft dat deze studies van geringe waarde zijn. Het verschil tussen exogene en humane proteïne C leidt onvermijdelijk tot een immuunrespons met vorming van antistoffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder:

humane albumine
trinatriumcitraat-dihydraat
natriumchloride

Oplosmiddel:

gesteriliseerd water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

500 IE en 1.000 IE: Het CEPROTIN-poeder wordt geleverd in injectieflacons van neutraal glas (hetzij hydrolytisch type I voor 500 IE, hetzij hydrolytisch type II voor 1.000 IE).

Het oplosmiddel wordt geleverd in injectieflacons van neutraal glas (hydrolytisch type I). De injectieflacons met poeder en oplosmiddel zijn afgesloten met een butylrubber stop.

Elke verpakking bevat ook:

- één transfernaald;
- één filternaald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het gevriesdroogde CEPROTIN-poeder voor oplossing voor injectie wordt met behulp van de steriele transfernaald gereconstitueerd met het bijgeleverde oplosmiddel (gesteriliseerd water voor injecties).

De injectieflacon wordt voorzichtig rondgedraaid tot alle poeder opgelost is. Na reconstitutie is de oplossing kleurloos tot lichtgeelachtig en helder tot lichtopaalachtig en hoofdzakelijk vrij van zichtbare deeltjes.

De oplossing wordt door de steriele filternaald opgezogen in een steriele wegwerpspuit. Voor elke injectieflacon met gereconstitueerde CEPROTIN moet een nieuwe, ongebruikte filternaald worden gebruikt. De oplossing moet worden vernietigd indien deeltjes waargenomen worden.

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk worden toegediend via intraveneuze injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/190/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2001

Datum van laatste verlenging: 16 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Wenen
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in. De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de aanpassing van het RMP samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CEPROTIN 500 IE
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
humaan proteïne C

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie volgens de aanbevolen methode bevat één injectieflacon 100 IE/ml humane proteïne C.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humane albumine, trinatriumcitraat-dihydraat en natriumchloride

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhoud:
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Eén transfernaald en één filternaald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/190/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ceprothin 500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

CEPROTIN 500 IE
Poeder voor oplossing voor injectie
humaan proteïne C
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Na reconstitutie volgens de aanbevolen methode bevat één injectieflacon 100 IE/ml humane proteïne C.

6. OVERIGE

WATER VOOR INJECTIES

5 ml gesteriliseerd water voor injecties

UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

BATCHNUMMER

Lot

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CEPROTIN 1.000 IE
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
humaan proteïne C

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie volgens de aanbevolen methode bevat één injectieflacon 100 IE/ml humane proteïne C.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humane albumine, trinatriumcitraat-dihydraat en natriumchloride

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhoud:
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Eén transfernaald en één filternaald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/190/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ceprothin 1.000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

CEPROTIN 1.000 IE
Poeder voor oplossing voor injectie
humaan proteïne C
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Na reconstitutie volgens de aanbevolen methode bevat één injectieflacon 100 IE/ml humane proteïne C.

6. OVERIGE

WATER VOOR INJECTIES

10 ml gesteriliseerd water voor injecties

UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

BATCHNUMMER

Lot

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

CEPROTIN 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie humaan proteïne C

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CEPROTIN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is CEPROTIN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CEPROTIN behoort tot de geneesmiddelengroep van antitrombotica. Dit geneesmiddel bevat proteïne C, een natuurlijk eiwit dat aangemaakt wordt in de lever en aanwezig is in uw bloed. Proteïne C speelt een belangrijke rol bij de preventie van overmatige vorming van bloedstolsels, en voorkomt en/of behandelt zo intravasculaire trombose.

CEPROTIN is aangewezen voor de behandeling en preventie van huidbeschadiging die gepaard gaat met trombose en bloedingen (purpura fulminans genaamd) bij patiënten met een ernstig aangeboren proteïne C-tekort. CEPROTIN kan ook worden gebruikt voor het behandelen of voorkomen van een zeldzame complicatie als gevolg van een bloedverdunner (het antistollingsmiddel cumarine genaamd), wat kan leiden tot ernstige huidbeschadiging (necrose). Daarnaast kan CEPROTIN worden gebruikt voor de behandeling van bloedstolsels (veneuze trombose).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor humaan proteïne C of een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6), waaronder muizenproteïne of heparine.

In geval van levensbedreigende trombotische complicaties kan uw arts echter toch beslissen om de behandeling met CEPROTIN voort te zetten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u CEPROTIN gebruikt. U moet extra voorzichtig zijn met CEPROTIN als er verschijnselen van allergie optreden waaronder rash, plaatselijke urticaria, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, een beklemd gevoel op de borst en shock. Als dergelijke verschijnselen optreden tijdens de toediening van CEPROTIN, moet de injectie worden stopgezet. Dergelijke verschijnselen kunnen wijzen op een allergische reactie op een van de bestanddelen,

muizenproteïne of heparine. Het preparaat kan sporen van heparine en/of muizenproteïne bevatten als gevolg van het productieproces. Als een dergelijke reactie optreedt, beslist uw arts welke behandeling het meest aangewezen is.

Als het preparaat gebruikt wordt bij patiënten met een ernstig aangeboren proteïne C-tekort, kunnen er zich antistoffen ontwikkelen die de werking van proteïne C kunnen afremmen en dus het effect van het preparaat verminderen. Tot op heden is dat echter nog niet vastgesteld tijdens klinische studies.

Wanneer geneesmiddelen bereid worden uit humaan bloed of plasma, zijn bepaalde maatregelen genomen om infecties te voorkomen die op patiënten overgedragen worden. Tot deze maatregelen behoren zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om ervoor te zorgen dat mogelijke dragers van infecties uitgesloten worden, en tests van elke donatie en plasmapools op tekenen van virussen/infecties. Fabrikanten van deze producten hebben ook stappen in het bloed- of plasmaverwerkingsproces opgenomen waarmee virussen kunnen worden geïnactiveerd of verwijderd. Ondanks deze maatregelen kan het risico op overdracht van een infectie niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen of andere types infectie.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals het humane immunodeficiëntievirus (hiv), het hepatitis B- en hepatitis C-virus, en tegen het niet-gekapselde hepatitis A-virus. Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-gekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met een verzwakt immuunsysteem of bepaalde soorten anemie (zoals sikkelcelziekte of hemolytische anemie).

Uw arts kan een vaccinatie tegen hepatitis A en B aanbevelen als u regelmatig/herhaaldelijk humane plasma-afgeleide proteïne C-producten toegediend krijgt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Momenteel zijn er geen wisselwerkingen bekend met andere geneesmiddelen. Gebruikt u naast CEPROTIN nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Als u overschakelt op een behandeling met orale antistollingsmiddelen, moet de behandeling met CEPROTIN worden voortgezet tot de bloedconcentratie van het orale antistollingsmiddel toereikend en stabiel is.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Niet van toepassing.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts beslist of CEPROTIN mag worden gebruikt tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

CEPROTIN heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

CEPROTIN bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 22,5 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 1,1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

CEPROTIN is bedoeld voor intraveneuze toediening (infusie in een ader). U krijgt het product toegediend onder streng toezicht van uw arts die ervaring heeft met substitutietherapie met bloedstollingsfactoren/-remmers waarbij de proteïne C-activiteit kan worden gecontroleerd en gevolgd. De dosering verschilt afhankelijk van uw toestand en uw lichaamsgewicht.

Dosering

De dosis, de frequentie van toediening en de duur van behandeling zijn afhankelijk van de ernst van het proteïne C-tekort, uw klinische toestand en het niveau van proteïne C-activiteit in uw plasma. Dosis, frequentie en duur moeten worden aangepast naargelang van de klinische werkzaamheid van het product en het uitgevoerde laboratoriumonderzoek.

Behandeling van acute episodes en kortetermijnpreventie

In het begin van de behandeling moet een proteïne C-activiteit van 100 % (1 IE/ml) worden verkregen, waarna een activiteit van meer dan 25 % moet worden behouden gedurende de volledige behandeling.

Een begin dosis van 60 tot 80 IE/kg moet worden toegediend. Uw arts neemt mettertijd een aantal keren bloed af om te bepalen hoe lang proteïne C aanwezig blijft in uw lichaam.

De meting van proteïne C-activiteit met chromogene substraten wordt aanbevolen om het niveau van proteïne C-activiteit in uw plasma te bepalen vóór en tijdens de behandeling met CEPROTIN.

De dosering moet worden bepaald op basis van laboratoriummetingen van de proteïne C-activiteit. In geval van een acute trombotische toestand moeten deze metingen elke 6 uur worden uitgevoerd tot uw toestand gestabiliseerd is; daarna tweemaal per dag en steeds onmiddellijk vóór de volgende injectie. Er moet rekening mee worden gehouden dat de halfwaardetijd van proteïne C sterk kan worden ingekort in bepaalde klinische omstandigheden zoals acute trombose met purpura fulminans en huidnecrose.

Bij een bevredigende respons op CEPROTIN-injectie, kan de dosering geleidelijk worden afgebouwd tot een dosering van om de 12 uur waarbij een dalspiegel van de proteïne C-activiteit van >25% gewaarborgd is.

Als u proteïne C preventief krijgt toegediend, kunnen hogere dalconcentraties noodzakelijk zijn in geval van een verhoogd risico op trombose (zoals infectie, trauma of een chirurgische ingreep).

Langetermijnpreventie

Voor langetermijnpreventie wordt een dosis van 45 tot 60 IE/kg om de 12 uur aanbevolen. Om dalconcentraties van 25% of meer te waarborgen, moet de proteïne C-activiteit worden gemeten.

Bij patiënten bij wie toediening in de ader niet mogelijk was, heeft in zeldzame gevallen onderhuidse infusie van 250 tot 350 IE/kg geleid tot therapeutische niveaus van proteïne C in het plasma.

Als u lijdt aan een nier- en/of leveraandoening, informeer dan uw arts aangezien het mogelijk is dat uw behandeling moet worden aangepast.

