

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEPROTIN 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Protein C fra humant plasma renses ved hjelp av monoklonale antistoffer fra mus. CEPROTIN 500 IE* er fremstilt som et pulver som inneholder nominelt 500 IE humant protein C per hetteglass. Etter oppløsning i 5 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, inneholder produktet ca. 100 IE/ml humant protein C.

Styrken (IE) bestemmes ved å bruke en metode basert på kromogent substrat og sammenlikne med WHO's internasjonale standard.

*1 internasjonal enhet (IE) protein C tilsvarer den amidolytisk målte aktiviteten til protein C i 1 ml normalt plasma.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 22,5 mg natrium per hetteglass.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Humant protein C, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Lyofilisert hvitt eller kremfarget pulver eller lett pulveriserende fast stoff. Etter rekonstitusjon har oppløsningen en pH mellom 6,7 og 7,3, og en osmolalitet ikke lavere enn 240 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CEPROTIN er indisert til profylakse og behandling av purpura fulminans, kumarinanalogsindusert hudnekrose og venøse trombotiske hendelser hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med CEPROTIN skal initieres under tilsyn av lege som har erfaring med substitusjonsterapi med koagulasjonsfaktorer/koagulasjonsinhibitorer der hvor overvåking av protein C-aktivitet er mulig.

Dosering

Dosen bør justeres i henhold til laboratorieverdier i hvert enkelt tilfelle.

Behandling av akutte tilfeller og kortvarig profylakse (inkludert invasive prosedyrer):

En protein C-aktivitet på 100 % (1 IE/ml) bør oppnås innledningsvis og aktiviteten bør holdes over 25 % under behandlingen.

En initialdose på 60 til 80 IE/kg for fastsettelse av recovery og halveringstid er tilrådelig. Måling av protein C-aktivitet ved hjelp av metode basert på kromogent substrat anbefales for bestemmelse av pasientens plasmakonsentrasjon av protein C før og under behandling med CEPROTIN.

Dosen bør bestemmes på grunnlag av laboratoriemålinger av protein C-aktiviteten. Ved en akutt trombotisk hendelse bør aktiviteten måles hver 6. time inntil pasienten er stabilisert, deretter to ganger daglig og alltid umiddelbart før neste injeksjon. Vær oppmerksom på at halveringstiden til protein C kan reduseres kraftig i visse kliniske tilstander som akutt trombose med purpura fulminans og hudnekrose.

Hvis responsen på CEPROTIN-injeksjonen er tilfredsstillende (målt ved kromogene analyser), kan doseringen reduseres gradvis til dosering hver 12. time for å sikre bunnivå på protein C-aktivitet >25 % (>0,25 IE/ml).

Pasienter som blir behandlet under den akutte fasen av sin sykdom kan vise langt lavere økning i protein C-aktiviteten. Den store variasjonen i individuell respons innebærer at effekten av CEPROTIN på koagulasjonsparametre bør kontrolleres regelmessig.

Hos pasienter som får protein C profylaktisk, kan høyere minimumsnivåer være ønskelig i situasjoner med økt tromboserisiko (som for eksempel infeksjoner, traumer eller kirurgiske inngrep).

Langvarig profylakse:

For langvarig profylaktisk behandling er anbefalt dose 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Målingen av protein C-aktiviteten bør utføres for å sikre minimumsnivå på 25 % eller mer. Dose eller infusjonsfrekvens bør justeres tilsvarende.

I sjeldne og uvanlige tilfeller var det mulig å produsere terapeutiske protein C plasma nivåer hos pasienter uten intravenøs tilgang, ved subkutan infusjon av 250-350 IE/kg.

Kombinasjonsbehandling:

Dersom pasientens behandling endres til permanent profylakse med orale antikoagulantia, skal protein C-tilførselen bare seponeres etter at stabil antikoagulasjon er oppnådd (se pkt. 4.5). Dessuten er det tilrådelig ved oppstart av oral antikoagulasjonsbehandling å starte med en lav dose og tilpasse denne trinnvis, istedenfor å bruke en standard startdose.

Ved start av en kombinasjonsbehandling med antikoagulantia (spesielt vitamin K-antagonister) og protein C bør det opprettholdes stabile aktivitetsnivåer for protein C over 0,25 IE/ml (kromogent) før antikoagulasjonsbehandling startes. Det anbefales nøye overvåking av International Normalized Ratio (INR). I kombinasjonen av protein C-konsentrat og antikoagulantia bør minimumsnivå av protein C være på 10 % eller mer

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Basert på den begrensede kliniske erfaringen hos barn fra rapporter og studier som dekker 83 pasienter, anses retningslinjer for dosering til voksne individer som gyldige for neonatale og pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

Aktivert protein C (APC)-resistens

Hos pasienter med **kombinasjonen** alvorlig medfødt protein C-mangel **og** APC resistens, er det begrenset med kliniske data til å understøtte sikkerheten og effekten av CEPROTIN.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Sikkerheten og effekten av CEPROTIN hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Pasienter med noen av disse tilstandene bør overvåkes nøye.

Administrasjonsmåte

CEPROTIN gis ved intravenøs injeksjon etter rekonstituering av pulveret med sterilt vann til injeksjonsvæsker.

CEPROTIN bør injiseres med en maksimal hastighet på 2 ml per minutt. Hos barn med kroppsvekt under 10 kg bør injeksjonshastigheten ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

Som med et hvert proteinprodukt til intravenøs injeksjon er hypersensitivitetsreaksjoner av allergisk type mulige. Da allergiske symptomer av akutt og livstruende art kan opptre, skal injeksjonen av preparatet gjøres med livreddende hjelpemidler i nærheten.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller mot museprotein eller mot heparin, bortsett fra ved kontroll av livstruende trombotiske komplikasjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Da risiko for hypersensitivitetsreaksjon av allergisk type ikke kan utelukkes, bør pasienter informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner som neslefeber, generalisert elveblest, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylakse. Dersom disse symptomene opptrer skal lege informeres. Umiddelbar seponering av legemidlet er tilrådelig.

I tilfelle sjokk må de gjeldende medisinske standarder for sjokkbehandling følges.

Hemmere

Dersom legemidlet blir brukt hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel, kan det dannes antistoffer som hemmer protein C.

Overføre agens

Vanlige tiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler produsert av humant blod eller plasma inkluderer seleksjon av donorer, utvelging av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke markører for infeksjon, og inklusjon av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette, kan man ikke fullstendig ekskludere muligheten for overføring av infeksjonsagens når legemidler produsert fra humant blod eller plasma brukes. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses som effektive for kappevirus som HIV, HBV og HCV samt for nakne virus som HAV.

Tiltakene som gjøres anses å være av begrenset verdi for nakne virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infeksjon kan være alvorlig hos gravide kvinner (føtal infeksjon) og hos personer med immunsvikt eller forhøyet erytropoese (f. eks. hemolytisk anemi).

Tilfredsstillende vaksinasjon (hepatitt A og B) bør vurderes hos pasienter som regelmessig / gjentatte ganger får protein C preparater fra humant blod.

Heparinindusert trombocytopeni (HIT)

CEPROTIN kan inneholde små mengder heparin. Det kan opptre heparininduserte allergiske reaksjoner som kan assosieres med et hurtig fall i antall trombocytter (HIT). Hos pasienter med HIT kan det opptre symptomer som arteriell og venøs trombose, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), purpura, petekkier og gastrointestinale blødninger (melena). Dersom HIT mistenkes, bør antall trombocytter umiddelbart bestemmes og behandling med CEPROTIN seponeres om nødvendig. Å bestemme tilstedeværelsen av HIT er komplisert, siden disse symptomene allerede kan være til stede i den akutte fasen hos pasienter med alvorlig medfødt nedsatt protein C-mangel. Pasienter med HIT skal i fremtiden unngå bruk av legemidler som inneholder heparin.

Samtidig bruk av antikoagulantia

Med bakgrunn i klinisk erfaring er det observert flere tilfeller av blødninger. Samtidig antikoagulantterapi (som heparin) kan være årsak til disse blødningstilfellene. Imidlertid kan det ikke helt utelukkes at injeksjon av CEPROTIN kan ha bidratt til disse blødningstilfellene.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 22,5 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er hittil ingen kjente interaksjoner med andre legemidler.

Interaksjon med vitamin K-antagonister

For pasienter som starter behandling med orale antikoagulantia som tilhører klassen vitamin K antagonist (for eksempel warfarin), kan en forbigående hyperkoagulerende tilstand opptre før den ønskede antikoagulerende effekten viser seg. Denne forbigående effekten kan forklares ved det faktum at protein C, som i seg selv er et plasmaprotein avhengig av vitamin K, har en kortere halveringstid enn de fleste proteiner som er avhengige av vitamin K (dvs. II, IX og X). Deretter undertrykkes protein C-aktiviteten hurtigere i startfasen av behandlingen enn aktiviteten til de faktorene som virker koagulasjonsfremmende. Derfor må erstatning av protein C opprettholdes inntil stabil antikoagulasjon er oppnådd dersom pasienten overføres til behandling med orale antikoagulantia. Selv om warfarinindusert hudnekrose kan opptre hos enhver pasient under oppstart av oral antikoagulasjonsterapi, er individer med medfødt protein C-mangel spesielt utsatt. (Se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Selv om CEPROTIN er brukt uten problemer i behandling av protein C-mangel hos gravide kvinner, er sikkerhet for bruk under graviditet ikke vist i kontrollerte kliniske studier. Videre er ingen informasjon tilgjengelig om utskillelse av protein C i morsmelk. Derfor må fordeler ved å bruke CEPROTIN under svangerskap eller amming veies opp mot risiko for mor og barn, og CEPROTIN brukes bare dersom det er et klart behov.

For informasjon om parvovirus B19 infeksjon, se pkt. 4.4.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

CEPROTIN har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Som med ethvert intravenøst preparat er allergiske overfølsomhetsreaksjoner mulige. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende smerter ved injeksjonsstedet, frysninger, rødme, utslett, pruritus, generalisert elveblest, hodepine, neslefeber, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, prikkende følelse, oppkast og hvesing. Pasienter bør rådes til omgående å kontakte sin lege dersom disse symptomene inntreffer (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

I kliniske studier med CEPROTIN er det rapportert totalt 3 ikke-alvorlige bivirkninger (ADRs) hos 1 av 67 deltagende pasienter (utslett og pruritus (gruppert som overfølsomhet) og svimmelhet). Totalt 6375 administreringer av CEPROTIN er gitt.

Frekvensene er evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), svært sjeldne ($< 1/10.000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Fordelingen av de relaterte bivirkningene (ADRs) er som følger:

Organklasser	Bivirkning	Foretrukket term	Frekvens-kategori ved infusjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Utslett	Sjeldne
		Pruritus	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Svimmelhet	Sjeldne

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger er blitt rapportert etter markedsføring, og hyppigheten av disse bivirkningene er ikke kjent:

Psykiatriske lidelser: rastløshet

Hud- og underhudssykdommer: hyperhidrose

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: reaksjon på injeksjonsstedet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert symptomer på overdosering med CEPROTIN.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotisk middel, ATC-kode: B01AD12.

Virkningsmekanisme

Protein C er et vitamin K-avhengig antikoagulerende glykoprotein som syntetiseres i leveren. Det konverteres av trombin/trombomodulin-kompleks på overflaten av endotel til APC. APC er en serin protease med sterke antikoagulerende effekter, spesielt i nærvær av sin kofaktor, protein S. APC utøver sin effekt ved inaktivering av de aktive formene av faktor V og VIII, som fører til nedsatt dannelse av trombin. Det er vist at APC også har fibrinolysefremmende effekter.

Intravenøs injeksjon av CEPROTIN gir en umiddelbar, men forbigående økning i plasmakonsentrasjonen av protein C. Tilførsel av protein C hos pasienter som mangler protein C, forventes å kontrollere eller - ved profylaktisk bruk - hindre trombotiske komplikasjoner.

Klinisk effekt

Det ble gjennomført en åpen, ikke-randomisert, 3-delt, klinisk multisenterstudie i fase 2/3 hos personer med alvorlig medfødt protein C-mangel for å evaluere effekten og sikkerheten av protein C-konsentrat. (den sentrale studien 400101).. Denne studien inkluderte 18 personer med alvorlig medfødt protein C-mangel definert som protein C-aktivitetsnivå <20 % og med median alder 5,8 år (område 0 til 26 år). I langtidsprofylaksegruppen var medianalderen 2,8 år (spredning 0 til 22 år). Totalt 24 episoder med purpura fulminans (PF), kumarinindusert hudnekrose (CISN) og andre vaskulære tromboemboliske hendelser ble behandlet med CEPROTIN hos 11 personer. Syv kurer med kortsiktig profylakse før kirurgi eller oppstart av antikoagulasjonsbehandling og 8 kurer med langsiktig profylakse ble analysert. Resultatene av denne studien viser at CEPROTIN er effektivt for akutte tromboemboliske hendelser og støtter bruken av CEPROTIN for både kortsiktig tromboembolisk profylakse og langsiktig trombotisk profylaktisk behandling.

Annen erfaring med CEPROTIN dekker enkeltrapporter og en klinisk studie som omhandlet 69 pediatriske pasienter med ervervet protein C-mangel. Studien er en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert dose-søkende studie med indikasjonen ervervet protein C-mangel på grunn av meningokokk sepsis (IMAG 112). Rapportene foreslår at CEPROTIN tolereres godt av barn og småbarn.

Doseringene i de ovennevnte studiene, som omhandlet 87 pasienter, indikerer at retningslinjer for dosering til voksne personer også er gyldige for neonatale og pediatriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tjueen asymptomatiske individer med homozygot eller dobbel heterozygot protein C-mangel ble evaluert for farmakokinetiske data. Plasmaaktiviteten til protein C ble bestemt med en metode basert på kromogent substrat. De individuelle halveringstidene varierte fra 4,4 til 15,8 timer ved bruk av en kompartiment modell og fra 4,9 til 14,7 ved bruk av en ikke-kompartiment metode. Den individuelle gradvis økende recovery varierte fra 0,50 til 1,76 [(IE/dl)/(IE/kg)]. Pasientene varierte signifikant i alder, vekt og plasmavolum.

Hos pasienter med akutt trombotisk sykdom kan både den gradvis voksende økningen i plasmakonsentrasjonen til protein C samt halveringstiden være kraftig redusert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Protein C i CEPROTIN er en naturlig forekommende komponent i humant plasma, og det oppfører seg som kroppseget protein C. Eksperimentelle studier av tumorigene eller mutagene effekter – særlig hos heterologe arter – antas derfor å være unødvendige.

Toksisitetstesting med enkeltdoser viste at også doser mange ganger høyere enn anbefalt dose per kg kroppsvekt til mennesker (10-dobbel), ikke ga toksiske effekter hos gnagere.

CEPROTIN viste seg å være ikke-mutagent i Ames tester som ble utført.

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble ikke utført på grunn av at tidligere erfaring med koagulasjonspreparater har vist at disse er av begrenset verdi. Forskjell mellom den arten det blir gitt til og humant protein C vil nødvendigvis resultere i en immunrespons med dannelse av antistoffer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Humant albumin
Trinatriumsitratdihydrat
Natriumklorid

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år
Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).
Må ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 IE og 1.000 IE: CEPROTIN pulver leveres i hetteglass av nøytralt glass av enten hydrolytisk type I (500 IE) eller hydrolytisk type II (1.000 IE).
Oppløsningsmidlet leveres i hetteglass av nøytralt glass av hydrolytisk type I. Hetteglassene er lukket med butyl gummipropper.

Hver pakning inneholder også:

- En overføringskanyle
- En filterkanyle

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lyofilisert CEPROTIN pulver til injeksjonsvæske, oppløsning rekonstitueres ved hjelp av medfølgende oppløsningsmiddel (sterilt vann til injeksjonsvæske) og den sterile overføringskanylen. Roter hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen fargeløs til svakt gul og klar til svakt opalesent, og i all vesentlighet uten synlige partikler.

Oppløsningen trekkes opp gjennom den sterile filterkanylen og inn i en steril engangssprøyte. Det må brukes en ny, ubrukt filterkanylen til å trekke opp innholdet fra hvert nytt hetteglass med oppløst CEPROTIN. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den inneholder synlige partikler.

Den rekonstituerte oppløsningen bør administreres umiddelbart ved intravenøs injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/190/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. juli 2001

Dato for siste fornyelse: 16. juli 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEPROTIN 1.000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Protein C fra humant plasma renses ved hjelp av monoklonale antistoffer fra mus. CEPROTIN 1.000 IE* er fremstilt som et pulver som inneholder nominelt 1.000 IE humant protein C per hetteglass. Etter oppløsning i 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker, inneholder produktet ca. 100 IE/ml humant protein C.

Styrken (IE) bestemmes ved å bruke en metode basert på kromogent substrat og sammenlikne med WHO's internasjonale standard.

*1 internasjonal enhet (IE) protein C tilsvarer den amidolytisk målte aktiviteten til protein C i 1 ml normalt plasma.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 44,9 mg natrium per hetteglass. For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Humant protein C, pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Lyofilisert hvitt eller kremfarget pulver eller lett pulveriserende fast stoff. Etter rekonstitusjon har oppløsningen en pH mellom 6,7 og 7,3, og en osmolalitet ikke lavere enn 240 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CEPROTIN er indisert til profylakse og behandling av purpura fulminans, kumarinanalogsindusert hudnekrose og venøse trombotiske hendelser hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med CEPROTIN skal initieres under tilsyn av lege som har erfaring med substitusjonsterapi med koagulasjonsfaktorer/koagulasjonsinhibitorer der hvor overvåking av protein C-aktivitet er mulig.

Dosering

Dosen bør justeres i henhold til laboratorieverdier i hvert enkelt tilfelle.

Behandling av akutte tilfeller og kortvarig profylakse (inkludert invasive prosedyrer):

En protein C-aktivitet på 100 % (1 IE/ml) bør oppnås innledningsvis og aktiviteten bør holdes over 25 % under behandlingen.

En initialdose på 60 til 80 IE/kg for fastsettelse av recovery og halveringstid er tilrådelig. Måling av protein C-aktivitet ved hjelp av metode basert på kromogent substrat anbefales for bestemmelse av pasientens plasmakonsentrasjon av protein C før og under behandling med CEPROTIN.

Dosen bør bestemmes på grunnlag av laboratoriemålinger av protein C-aktiviteten. Ved en akutt trombotisk hendelse bør aktiviteten måles hver 6. time inntil pasienten er stabilisert, deretter to ganger daglig og alltid umiddelbart før neste injeksjon. Vær oppmerksom på at halveringstiden til protein C kan reduseres kraftig i visse kliniske tilstander som akutt trombose med purpura fulminans og hudnekrose.

Hvis responsen på CEPROTIN-injeksjonen er tilfredsstillende (målt ved kromogene analyser), kan doseringen reduseres gradvis til dosering hver 12. time for å sikre minimumsnivå på protein C-aktivitet >25 % (>0,25 IE/ml).

Pasienter som blir behandlet under den akutte fasen av sin sykdom kan vise langt lavere økning i protein C-aktiviteten. Den store variasjonen i individuell respons innebærer at effekten av CEPROTIN på koagulasjonsparametre bør kontrolleres regelmessig. Hos pasienter som får protein C profylaktisk, kan høyere minimumsnivåer være ønskelig i situasjoner med økt tromboserisiko (som for eksempel infeksjoner, traumer eller kirurgiske inngrep).

Langvarig profylakse:

For langvarig profylaktisk behandling bør dosen være 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Målingen av protein C-aktiviteten bør utføres for å sikre minimumsnivåer på 25 % eller mer. Dose eller infusjonsfrekvens bør justeres tilsvarende.

I sjeldne og uvanlige tilfeller var det mulig å produsere terapeutiske protein C plasma nivåer hos pasienter uten intravenøs tilgang, ved subkutan infusjon av 250-350 IE/kg.

Kombinasjonsbehandling:

Dersom pasientens behandling endres til permanent profylakse med orale antikoagulantia, skal protein C-tilførselen bare seponeres etter at stabil antikoagulasjon er oppnådd (se pkt. 4.5). Dessuten er det tilrådelig ved oppstart av oral antikoagulasjonsbehandling å starte med en lav dose og tilpasse denne trinnvis, istedenfor å bruke en standard startdose.

Ved start av en kombinasjonsbehandling med antikoagulantia (spesielt vitamin K-antagonister) og protein C bør det opprettholdes stabile aktivitetsnivåer for protein C over 0,25 IE/ml (kromogent) før antikoagulasjonsbehandling startes. Det anbefales nøye overvåking av International Normalized Ratio (INR). I kombinasjonen av protein C-konsentrat og antikoagulantia bør minimumsnivået av protein C være på 10 % eller mer.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Basert på den begrensede kliniske erfaringen hos barn fra rapporter og studier som dekker 83 pasienter, anses retningslinjer for dosering til voksne individer som gyldige for neonatale og pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

Aktivert protein C (APC)-resistens

Hos pasienter med **kombinasjonen** alvorlig medfødt protein C-mangel **og** APC resistens, er det begrenset med kliniske data til å understøtte sikkerheten og effekten av CEPROTIN.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Sikkerheten og effekten av CEPROTIN hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Pasienter med noen av disse tilstandene bør overvåkes nøye.

Administrasjonsmåte

CEPROTIN gis ved intravenøs injeksjon etter rekonstituering av pulveret med sterilt vann til injeksjonsvæsker.

CEPROTIN bør injiseres med en maksimal hastighet på 2 ml per minutt. Hos barn med kroppsvekt under 10 kg bør injeksjonshastigheten ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

Som med et hvert proteinprodukt til intravenøs injeksjon er hypersensitivitetsreaksjoner av allergisk type mulige. Da allergiske symptomer av akutt og livstruende art kan opptre, skal injeksjonen av preparatet gjøres med livreddende hjelpemidler i nærheten.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller mot museprotein eller mot heparin, bortsett fra ved kontroll av livstruende trombotiske komplikasjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Da risiko for hypersensitivitetsreaksjon av allergisk type ikke kan utelukkes, bør pasienter informeres om tidlige tegn på hypersensitivitetsreaksjoner som neslefeber, generalisert elveblest, tetthet i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylakse. Dersom disse symptomene opptrer skal lege informeres. Umiddelbar seponering av legemidlet er tilrådelig.

I tilfelle sjokk må de gjeldende medisinske standarder for sjokkbehandling følges.

Hemmere

Dersom legemidlet blir brukt hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel, kan det dannes antistoffer som hemmer protein C.

Overførbare agens

Vanlige tiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler produsert av humant blod eller plasma inkluderer seleksjon av donorer, utvelging av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke markører for infeksjon, og inklusjon av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette, kan man ikke fullstendig ekskludere muligheten for overføring av infeksjonsagens når legemidler produsert fra humant blod eller plasma brukes. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses som effektive for kappevirus som HIV, HBV og HCV samt for nakne virus som HAV.

Tiltakene som gjøres anses å være av begrenset verdi for nakne virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infeksjon kan være alvorlig hos gravide kvinner (føtal infeksjon) og hos personer med immunsvikt eller forhøyet erytropoese (f. eks. hemolytisk anemi).

Tilfredsstillende vaksinasjon (hepatitt A og B) bør vurderes hos pasienter som regelmessig / gjentatte ganger får protein C preparater fra humant blod.

Heparinindusert trombocytopeni (HIT)

CEPROTIN kan inneholde små mengder heparin. Det kan opptre heparininduserte allergiske reaksjoner som kan assosieres med et hurtig fall i antall trombocytter (HIT). Hos pasienter med HIT kan det opptre symptomer som arteriell og venøs trombose, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), purpura, petekker og gastrointestinale blødninger (melena). Dersom HIT mistenkes, bør antall trombocytter umiddelbart bestemmes og behandling med CEPROTIN seponeres om nødvendig. Å bestemme tilstedeværelsen av HIT er komplisert, siden disse symptomene allerede kan være til stede i den akutte fasen hos pasienter med alvorlig medfødt nedsatt protein C-mangel. Pasienter med HIT skal i fremtiden unngå bruk av legemidler som inneholder heparin.

Samtidig bruk av antikoagulantia

Med bakgrunn i klinisk erfaring er det observert flere tilfeller av blødninger. Samtidig antokoagulantterapi (som heparin) kan være årsak til disse blødningstilfellene. Imidlertid kan det ikke helt utelukkes at injeksjon av CEPROTIN kan ha bidratt til disse blødningstilfellene.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 44,9 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er hittil ingen kjente interaksjoner med andre legemidler.

Interaksjon med vitamin K-antagonister

For pasienter som starter behandling med orale antikoagulantia som tilhører klassen vitamin K antagonist (for eksempel warfarin), kan en forbigående hyperkoagulerende tilstand opptre før den ønskede antikoagulerende effekten viser seg. Denne forbigående effekten kan forklares ved det faktum at protein C, som i seg selv er et plasmaprotein avhengig av vitamin K, har en kortere halveringstid enn de fleste proteiner som er avhengige av vitamin K (dvs. II, IX og X). Deretter undertrykkes protein C-aktiviteten hurtigere i startfasen av behandlingen enn aktiviteten til de faktorene som virker koagulasjonsfremmende. Derfor må erstatning av protein C opprettholdes inntil stabil antikoagulasjon er oppnådd dersom pasienten overføres til behandling med orale antikoagulantia. Selv om warfarin-indusert hudnekrose kan opptre hos enhver pasient under oppstart av oral antikoagulasjonsterapi, er individer med medfødt protein C-mangel spesielt utsatt. (Se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Selv om CEPROTIN er brukt uten problemer i behandling av protein C-mangel hos gravide kvinner, er sikkerhet for bruk under graviditet ikke vist i kontrollerte kliniske studier. Videre er ingen informasjon tilgjengelig om utskillelse av protein C i morsmelk. Derfor må fordeler ved å bruke CEPROTIN under svangerskap eller amming veies opp mot risiko for mor og barn, og CEPROTIN brukes bare dersom det er et klart behov.

For informasjon om parvovirus B19 infeksjon, se pkt. 4.4.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

CEPROTIN har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Som med ethvert intravenøst preparat er allergiske overfølsomhetsreaksjoner mulige. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende smerter ved injeksjonsstedet, frysninger, rødme, utslett, pruritus, generalisert elveblest, hodepine, neslefeber, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, prikkende følelse, oppkast og hvesing. Pasienter bør rådes til omgående å kontakte sin lege dersom disse symptomene inntreffer (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

I kliniske studier med CEPROTIN er det rapportert totalt 3 ikke-alvorlige bivirkninger (ADRs) hos 1 av 67 deltagende pasienter (utslett og pruritus (gruppert som overfølsomhet) og svimmelhet). Totalt 6375 administreringer av CEPROTIN er gitt.

Frekvensene er evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), svært sjeldne ($< 1/10.000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Fordelingen av de relaterte bivirkningene (ADRs) er som følger:

Organklassesystem	Bivirkning	Foretrukket term	Frekvens-kategori ved infusjoner
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Utslett	Sjeldne
		Pruritus	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Svimmelhet	Sjeldne

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger er blitt rapportert etter markedsføring, og hyppigheten av disse bivirkningene er ikke kjent:

Psykiatriske lidelser: rastløshet

Hud- og underhudssykdommer: hyperhidrose

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: reaksjon på injeksjonsstedet

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert symptomer på overdosering med CEPROTIN.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotisk middel, ATC-kode: B01AD12.

Virkningsmekanisme

Protein C er et vitamin K-avhengig antikoagulerende glykoprotein som syntetiseres i leveren. Det konverteres av trombin/trombomodulin-kompleks på overflaten av endotel til APC. APC er en serin protease med sterke antikoagulerende effekter, spesielt i nærvær av sin kofaktor, protein S. APC utøver sin effekt ved inaktivering av de aktiverte formene av faktor V og VIII, som fører til nedsatt dannelse av trombin. Det er vist at APC også har fibrinolysefremmende effekter.

Intravenøs injeksjon av CEPROTIN gir en umiddelbar, men forbigående økning i plasmakonsentrasjonen av protein C. Tilførsel av protein C hos pasienter som mangler protein C, forventes å kontrollere eller - ved profylaktisk bruk - hindre trombotiske komplikasjoner.

Klinisk effekt

Det ble gjennomført en åpen, ikke-randomisert, 3-delt, klinisk multisenterstudie i fase 2/3 hos personer med alvorlig medfødt protein C-mangel for å evaluere effekten og sikkerheten av protein C-konsentrat. (den sentrale studien 400101).. Denne studien inkluderte 18 personer med alvorlig medfødt protein C-mangel definert som protein C-aktivitetsnivå <20 % og med median alder 5,8 år (område 0 til 26 år). I langtidsprofylaksegruppen var medianalderen 2,8 år (spredning 0 til 22 år). Totalt 24 episoder med purpura fulminans (PF), kumarinindusert hudnekrose (CISN) og andre vaskulære tromboemboliske hendelser ble behandlet med CEPROTIN hos 11 personer. Syv kurer med kortsiktig profylakse før kirurgi eller oppstart av antikoagulasjonsbehandling og 8 kurer med langsiktig profylakse ble analysert. Resultatene av denne studien viser at CEPROTIN er effektivt for akutte tromboemboliske hendelser og støtter bruken av CEPROTIN for både kortsiktig tromboembolisk profylakse og langsiktig trombotisk profylaktisk behandling.

Annen erfaring med CEPROTIN dekker enkelrapporter og en klinisk studie som omhandlet 69 pediatriske pasienter med ervervet protein C-mangel. Studien er en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert dose-søkende studie med indikasjonen ervervet protein C-mangel på grunn av meningokokk sepsis (IMAG 112). Rapportene foreslår at CEPROTIN tolereres godt av barn og småbarn.

Doseringene i de ovennevnte studiene, som omhandlet 87 pasienter, indikerer at retningslinjer for dosering til voksne personer også er gyldige for neonatale og pediatriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tjueen asymptomatiske individer med homozygot eller dobbel heterozygot protein C-mangel ble evaluert for farmakokinetiske data. Plasmaaktiviteten til protein C ble bestemt med en metode basert på kromogent substrat. De individuelle halveringstidene varierte fra 4,4 til 15,8 timer ved bruk av en kompartiment modell og fra 4,9 til 14,7 ved bruk av en ikke-kompartiment metode. Den individuelle gradvis økende recovery varierte fra 0,50 til 1,76 [(IE/dl)/(IE/kg)]. Pasientene varierte signifikant i alder, vekt og plasmavolum.

Hos pasienter med akutt trombotisk sykdom kan både den gradvis voksende økningen i plasmakonsentrasjonen til protein C samt halveringstiden være kraftig redusert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Protein C i CEPROTIN er en naturlig forekommende komponent i humant plasma, og det oppfører seg som kroppseget protein C. Eksperimentelle studier av tumorigene eller mutagene effekter – særlig hos heterologe arter – antas derfor å være unødvendige.

Toksisitetstesting med enkelt-doser viste at også doser mange ganger høyere enn anbefalt dose per kg kroppsvekt til mennesker (10-dobbel), ikke ga toksiske effekter hos gnagere.

CEPROTIN viste seg å være ikke-mutagent i Ames tester som ble utført.

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble ikke utført på grunn av at tidligere erfaring med koagulasjonspreparater har vist at disse er av begrenset verdi. Forskjell mellom den arten det blir gitt til og humant protein C vil nødvendigvis resultere i en immunrespons med dannelse av antistoffer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Humant albumin
Trinatriumsitratdihydrat
Natriumklorid

Oppløsningsmiddel

Sterilt vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Må ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 IE og 1.000 IE: CEPROTIN pulver leveres i hetteglass i nøytralt glass av enten hydrolytisk type I (500 IE) eller hydrolytisk type II (1.000 IE).

Oppløsningsmidlet leveres i hetteglass i nøytralt glass av hydrolytisk type I. Hetteglassene er lukket med butyl gummipropper.

Hver pakning inneholder også:

- En overføringskanyle
- En filterkanyle

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Lyofilisert CEPROTIN pulver til injeksjonsvæske, oppløsning rekonstitueres ved hjelp av medfølgende oppløsningsmiddel (sterilt vann til injeksjonsvæske) og den sterile overføringskanylen. Roter hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er oppløst. Etter rekonstituering er oppløsningen fargeløs til svakt gul og klar til svakt opalesent, og i all vesentlighet uten synlige partikler.

Oppløsningen trekkes opp gjennom den sterile filterkanylen og inn i en steril engangssprøyte. Det må brukes en ny, ubrukt filterkanylen til å trekke opp innholdet fra hvert nytt hetteglass med oppløst CEPROTIN. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den inneholder synlige partikler.

Den rekonstituerte oppløsningen bør administreres umiddelbart ved intravenøs injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/190/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. juli 2001

Dato for siste fornyelse: 16. juli 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Wien
Østerrike

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR-er for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).>

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEPROTIN 500 IE
Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
humant protein C

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass gir 100 IE per ml av humant protein C når det tilberedes slik anbefalt.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant albumin, trinitriumsitratdihydrat og natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Innhold:
Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
En overføringskanyle og en filterkanyle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anv. senest:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/190/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ceprothin 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CEPROTIN 500 IE
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
humant protein C
IV

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Et hetteglass gir 100 IE per ml av humant protein C når det tilberedes slik anbefalt.

6. ANNET

STERILT VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

5 ml
Sterilt vann til injeksjonsvæsker

UTLØPSDATO

EXP

PRODUKSJONSNUMMER

Lot

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEPROTIN 1.000 IE
Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
humant protein C

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass gir 100 IE per ml av humant protein C når det tilberedes slik anbefalt.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Humant albumin, trinitriumsitratdihydrat og natriumklorid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Innhold:
Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
En overføringskanyle og en filterkanyle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Anv. senest:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/190/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFISKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ceprotin 1.000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CEPROTIN 1.000 IE
Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
humant protein C
IV

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Et hetteglass gir 100 IE per ml av humant protein C når det tilberedes slik anbefalt.

6. ANNET

STERILT VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER

LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

10 ml
Sterilt vann til injeksjonsvæsker.

UTLØPSDATO

EXP

PRODUKSJONSNUMMER

Lot

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

CEPROTIN 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning humant protein C

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CEPROTIN er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CEPROTIN
3. Hvordan du bruker CEPROTIN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CEPROTIN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ceprotin er, og hva det brukes mot

CEPROTIN tilhører en legemiddelgruppe som kalles antitrombotiske midler. Dette preparatet inneholder protein C, et naturlig protein som dannes i leveren og som finnes i blodet ditt. Protein C spiller en stor rolle for å hindre uttalt dannelse av koagler og således forebygger og/eller behandler blodpropper.

CEPROTIN blir brukt i behandling og forebygging av trombotiske (blodpropper) og blødende hudskader (kalt purpura fulminans) hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel. CEPROTIN kan også brukes ved behandling og forebygging av en sjelden komplikasjon av et blodfortynnende middel (et antikoagulantisk middel kalt kumarin), som kan resultere i alvorlig hudskade (nekrose). I tillegg kan CEPROTIN brukes til behandling av blodpropp (venøse trombotiske hendelser).

2. Hva du må vite før du bruker CEPROTIN

Bruk ikke CEPROTIN

- hvis du er allergisk overfor humant protein C eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), inkludert museprotein eller heparin.

Ved livstruende blodpropp vil legen din avgjøre om du likevel skal behandles med CEPROTIN.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker CEPROTIN. Vis forsiktighet ved bruk av CEPROTIN dersom overfølsomhetsreaksjoner (allergi) oppstår. Symptomer på allergi omfatter utslett, elveblest, pustevanskeligheter, lavt blodtrykk, tetthet i brystet og sjokk. Dersom slike symptomer oppstår ved bruk av CEPROTIN, bør injeksjonen stoppes. Slike reaksjoner kan være en allergisk reaksjon mot et av innholdsstoffene, mot museprotein eller mot heparin. Preparatet kan som følge av fremstillingsprosessen inneholde spor av heparin og/eller museprotein. Dersom en slik reaksjon inntrer vil legen din gi deg den behandlingen som er mest hensiktsmessig.

Dersom legemidlet blir brukt hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel, kan det dannes antistoffer som hemmer protein C og som derfor kan nedsette legemidlets effekt. Dette har imidlertid ikke blitt observert i de kliniske forsøkene hittil.

Når legemidler produseres fra humant blod eller plasma, gjøres visse tiltak for å hindre at infeksjoner overføres til pasienter. Disse inkluderer nøye utvelgning av blod- og plasmadonorer for å sikre at de som er i risikozonen for å være bærere av infeksjoner blir ekskludert, samt testing av hver donasjon og plasma-pooler for tegn på virus/infeksjoner. Produsenter av slike legemidler inkluderer også trinn i behandlingen av blodet eller plasma som kan inaktivere eller fjerne virus. Til tross for dette, kan man ikke fullstendig utelukke muligheten for overføring av infeksjon når legemidler produsert fra humant blod eller plasma brukes. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus og andre typer infeksjoner.

Tiltakene som gjøres anses som effektive for kappe virus som human immunsviktvirus (HIV), hepatitt B virus og hepatitt C virus samt for nakne hepatitt A virus. Tiltakene som gjøres kan være av begrenset verdi for nakne virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infeksjon kan være alvorlig hos gravide kvinner (føtal infeksjon) og hos personer med nedsatt immunforsvar eller som har visse typer blodmangel (f. eks. sigdcelleanemi eller hemolytisk anemi).

Legen din kan komme til å anbefale at du vurderer vaksinasjon mot hepatitt A og B dersom du regelmessig / gjentatte ganger får protein C preparater fra humant blod.

Andre legemidler og CEPROTIN

Ingen interaksjoner med andre legemidler er foreløpig kjent. Rådfør deg allikevel med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dersom du går over til behandling med orale antikoagulantika, må behandling med CEPROTIN fortsette inntil blodnivået av den orale antikoagulasjonsbehandlingen er adekvat og stabil.

Inntak av CEPROTIN sammen med mat og drikke

Ikke relevant

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil avgjøre om du kan bruke CEPROTIN mens du er gravid eller mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

CEPROTIN har ingen påvirkning på din evne til å kjøre eller håndtere maskiner.

CEPROTIN inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 22,5 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,1 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker CEPROTIN

CEPROTIN er beregnet til intravenøs administrasjon (infusjon inn i en vene). Det vil bli gitt til deg under nøye tilsyn av en lege med erfaring i substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorer/koagulasjonshemmere og der overvåking av protein C-aktiviteten er mulig. Dosering vil variere avhengig av din tilstand og din kroppsvekt.

Dosering

Dose, doseringshyppighet og behandlingens lengde avhenger av protein C-mangelens alvorlighetsgrad og din kliniske tilstand samt din konsentrasjon av protein C i plasma. Dose, doseringshyppighet og behandlingens lengde bør justeres i henhold til klinisk effekt og laboratoriemålinger.

Behandling av akutte tilfeller og kortvarig profylakse:

En protein C-aktivitet på 100 % (1 IE/ml) bør oppnås innledningsvis og aktiviteten bør holdes over 25 % under behandlingen.

Det bør gis en startdose på 60 til 80 IE/kg. Legen din vil over tid ta flere blodprøver for å fastsette hvor lenge protein C blir i kroppen din.

Metoden som anbefales for å måle protein C-nivået i ditt plasma før og under behandling med CEPROTIN er basert på kromogent substrat.

Dosen bør bestemmes på grunnlag av laboratoriemålinger av protein C-aktiviteten. Ved en akutt trombotisk hendelse bør måling utføres hver 6. time inntil din tilstand er stabilisert, deretter to ganger daglig og alltid umiddelbart før neste injeksjon. Vær oppmerksom på at halveringstiden til protein C kan reduseres kraftig i visse kliniske situasjoner som akutt trombose med purpura fulminans og hudnekrose.

Hvis responsen på CEPROTIN-injeksjonen er tilfredsstillende, kan doseringen reduseres gradvis til dosering hver 12. time for å sikre minimumsnivå på protein C-aktivitet >25 %.

Dersom du får protein C som forebyggende behandling, kan høyere minimumsnivåer være ønskelig i situasjoner med økt tromboserisiko (som f.eks. ved infeksjoner, skader eller kirurgiske inngrep).

Langvarig profylakse:

For langvarig profylaktisk behandling bør dosen være 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Målingen av protein C-aktiviteten bør utføres for å sikre minimumsnivå på 25 % eller mer.

I sjeldne tilfeller har subkutan infusjon av 250–350 IE/kg ført til plasmanivåer av protein C lik nivåene som oppstår ved behandling, uten intravenøs tilgang.

Dersom du har nyre- og/eller leversykdom, må du informere legen din om dette slik at legen evt. kan justere behandlingen etter disse opplysningene.

Kombinasjonsbehandling:

Dersom du endrer behandling til permanent forebyggelse med orale antikoagulantia skal behandlingen med tilskudd av protein C avsluttes først når stabil antikoagulasjon er oppnådd (se "Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i CEPROTIN").

Ved start av en kombinasjonsbehandling med antikoagulantia (spesielt vitamin K-antagonister) og protein C bør det opprettholdes stabile aktivitetsnivåer for protein C over 0,25 IE/ml før antikoagulasjonsbehandling startes. Det anbefales nøye overvåking av det internasjonale normaliserte forholdet (INR). I kombinasjonen av protein C-konsentrat og orale antikoagulantia bør minimumsnivå av protein C være på 10 % eller mer.

Hvis du er resistent overfor APC, som er en tromboembolisk risikofaktor i opptil 5 % av befolkningen i Europa, kan det være at legen din trenger å tilpasse behandlingen på grunn av dette.

Administrasjon

CEPROTIN blir gitt til deg ved intravenøs injeksjon etter oppløsning av pulveret i sterilt vann til injeksjonsvæsker. For å ha en oversikt over anvendte batcher, anbefales det sterkt at du noterer CEPROTINs navn og batchnummer hver gang du får en dose av CEPROTIN.

Lyofilisert CEPROTIN pulver oppløses med det medfølgende oppløsningsmidlet (sterilt vann til injeksjonsvæsker) ved hjelp av den sterile overføringskanylen som også følger med i pakningen. Hetteglasset roteres forsiktig inntil alt pulver er oppløst.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen gjennom den medfølgende sterile filterkanylen og inn i en steril engangssprøyte. En ny, ubrukt filterkanyle må brukes til hvert nytt hetteglass med oppløst CEPROTIN. Dersom oppløsningen inneholder synlige partikler skal innholdet ikke brukes.

Tilberedt oppløsning bør gis umiddelbart ved intravenøs injeksjon.

CEPROTIN bør gis med maksimal injeksjonshastighet på 2 ml/minutt. Hos barn med kroppsvekt under 10 kg bør injeksjonshastigheten ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

All ubrukt oppløsning, tomme hetteglass og brukte kanyler og engangssprøyter må kasseres etter gjeldende retningslinjer.

Doseringshyppighet og behandlingens varighet vil avhenge av hvor alvorlig din protein C-mangel er, av resultater fra målinger av protein C-aktivitet i plasmaet ditt og av lokalisering og omfang av blodpropp.

Ved akutt blodpropp kan CEPROTIN bli injisert hver 6. time. Etter hvert som tendensen til blodproppdannelser avtar, vil det kunne gå lengre tid mellom hver dose.

Dersom du tar for mye av CEPROTIN

Det anbefales at du holder deg til doseringsnivået og administreringsfrekvensen som legen din har anbefalt. Vennligst informer legen din i tilfelle du administrerer mer CEPROTIN enn anbefalt.

Dersom du har glemt å ta CEPROTIN

Ikke relevant

Dersom du avbryter behandling med CEPROTIN

Ikke avbryt behandlingen med CEPROTIN uten å konsultere legen din. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det kan være at du merker noen av de følgende bivirkningene etter administrering av CEPROTIN:

- Som med ethvert preparat administrert ved hjelp av infusjon inn i en vene, er allergiske reaksjoner samt alvorlige og potensielt livstruende reaksjoner (anafylaksi) mulige. Du bør være klar over tidlige tegn på allergiske reaksjoner (slike som brennende og stikkende smerter ved injeksjonsstedet, frysninger, rødme, utslett, elveblest, pustebesvær, kvalme, hodepine, døsighet, lavt blodtrykk og tetthet i brystet.
- De følgende bivirkningene ble sjelden sett i kliniske studier (mindre enn 1 tilfelle ved 1000 administreringer gitt til pasienter): kløe (pruritus), utslett og svimmelhet.

- Erfaring etter markedsføring har vist rapporter om rastløshet, overdreven svetting og smerte og rødhet på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CEPROTIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter 'Anvendes senest'.

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert oppløsning bør brukes umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CEPROTIN

Pulver:

- Virkestoffet er humant protein C
- Hjelpesoffer er humant albumin, trinatriumsitratdihydrat og natriumklorid. Som oppløsningsmiddel brukes sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan CEPROTIN ser ut og innholdet i pakningen:

CEPROTIN er tilgjengelig som pulver og væske til injeksjonsvæske, og er et hvitt til kremfarget pulver eller lett pulveriserende fast stoff. Etter rekonstituering er oppløsningen fargeløs til svakt gulaktig og klar til svakt opalesent samt i all vesentlighet uten partikler.

Hver pakning inneholder også en overføringskanyle og en filterkanyle.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU-/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

CEPROTIN 1.000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning humant protein C

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CEPROTIN er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CEPROTIN
3. Hvordan du bruker CEPROTIN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CEPROTIN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ceprotin er, og hva det brukes mot

CEPROTIN tilhører en legemiddelgruppe som kalles antitrombotiske midler. Dette preparatet inneholder protein C, et naturlig protein som dannes i leveren og som finnes i blodet ditt. Protein C spiller en stor rolle for å hindre uttalt dannelse av koagler og således forebygger og/eller behandler blodpropper.

CEPROTIN blir brukt i behandling og forebygging av trombotiske (blodpropper) og blødende hudskader (kalt purpura fulminans) hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel. CEPROTIN kan også brukes ved behandling og forebygging av en sjelden komplikasjon av et blodfortynnende middel (et antikoagulantisk middel kalt kumarin), som kan resultere i alvorlig hudskade (nekrose). I tillegg kan CEPROTIN brukes til behandling av blodpropp (venøse trombotiske hendelser).

2. Hva du må vite før du bruker CEPROTIN

Bruk ikke CEPROTIN

- hvis du er allergisk overfor humant protein C eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), inkludert museprotein eller heparin.

Ved livstruende blodpropp vil legen din avgjøre om du likevel skal behandles med CEPROTIN.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker CEPROTIN. Vis forsiktighet ved bruk av CEPROTIN dersom overfølsomhetsreaksjoner (allergi) oppstår. Symptomer på allergi omfatter utslett, elveblest, pustevanskeligheter, lavt blodtrykk, tetthet i brystet og sjokk. Dersom slike symptomer oppstår ved bruk av CEPROTIN, bør injeksjonen stoppes. Slike reaksjoner kan være en allergisk reaksjon mot et av innholdsstoffene, mot museprotein eller mot heparin. Preparatet kan som følge av fremstillingsprosessen inneholde spor av heparin og/eller museprotein. Dersom en slik reaksjon inntrer vil legen din gi deg den behandlingen som er mest hensiktsmessig.

Dersom legemidlet blir brukt hos pasienter med alvorlig medfødt protein C-mangel, kan det dannes antistoffer som hemmer protein C og som derfor kan nedsette legemidlets effekt. Dette har imidlertid ikke blitt sett i de kliniske forsøkene hittil.

Når legemidler produseres fra humant blod eller plasma, gjøres visse tiltak for å hindre at infeksjoner overføres til pasienter. Disse inkluderer nøye utvelgning av blod- og plasmadonorer for å sikre at de som er i risikozonen for å være bærere av infeksjoner blir ekskludert, samt testing av hver donasjon og plasma-pooler for tegn på virus/infeksjoner. Produsenter av slike legemidler inkluderer også trinn i behandlingen av blodet eller plasma som kan inaktivere eller fjerne virus. Til tross for dette, kan man ikke fullstendig utelukke muligheten for overføring av infeksjon når legemidler produsert fra humant blod eller plasma brukes. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus og andre typer infeksjoner.

Tiltakene som gjøres anses som effektive for kappe virus som human immunsviktvirus (HIV), hepatitt B virus og hepatitt C virus samt for nakne hepatitt A virus. Tiltakene som gjøres kan være av begrenset verdi for nakne virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infeksjon kan være alvorlig hos gravide kvinner (føtal infeksjon) og hos personer med nedsatt immunforsvar eller som har visse typer blodmangel (f. eks. sigdcelleanemi eller hemolytisk anemi).

Legen din kan komme til å anbefale at du vurderer vaksinasjon mot hepatitt A og B dersom du regelmessig / gjentatte ganger får protein C preparater fra humant blod.

Andre legemidler og CEPROTIN

Ingen interaksjoner med andre legemidler er foreløpig kjent. Rådfør deg allikevel med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dersom du går over til behandling med orale antikoagulantika, må behandling med CEPROTIN fortsette inntil blodnivået av den orale antikoagulasjonsbehandlingen er adekvat og stabil.

Inntak av CEPROTIN sammen med mat og drikke

Ikke relevant

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil avgjøre om du kan bruke CEPROTIN mens du er gravid eller mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner:

CEPROTIN har ingen påvirkning på din evne til å kjøre eller håndtere maskiner.

CEPROTIN inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 44,9 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 2,2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker CEPROTIN

CEPROTIN er beregnet til intravenøs administrasjon (infusjon inn i en vene). Det vil bli gitt til deg under nøye tilsyn av en lege med erfaring i substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorer/koagulasjonshemmere og der overvåking av protein C-aktiviteten er mulig. Dosering vil variere avhengig av din tilstand og din kroppsvekt.

Dosering

Dose, doseringshyppighet og behandlingens lengde avhenger av protein C-mangelens alvorlighetsgrad og din kliniske tilstand samt din konsentrasjon av protein C i plasma. Dose, doseringshyppighet og behandlingens lengde bør justeres i henhold til klinisk effekt og laboratoriemålinger.

Behandling av akutte tilfeller og kortvarig profylakse:

En protein C-aktivitet på 100 % (1 IE/ml) bør oppnås innledningsvis og aktiviteten bør holdes over 25 % under behandlingen.

Det bør gis en startdose på 60 til 80 IE/kg. Legen din vil over tid ta flere blodprøver for å fastsette hvor lenge protein C blir i kroppen din.

Metoden som anbefales for å måle protein C-nivået i ditt plasma før og under behandling med CEPROTIN er basert på kromogent substrat.

Dosen bør bestemmes på grunnlag av laboratoriemålinger av protein C-aktiviteten. Ved en akutt trombotisk hendelse bør måling utføres hver 6. time inntil din tilstand er stabilisert, deretter to ganger daglig og alltid umiddelbart før neste injeksjon. Vær oppmerksom på at halveringstiden til protein C kan reduseres kraftig i visse kliniske situasjoner som akutt trombose med purpura fulminans og hudnekrose.

Hvis responsen på CEPROTIN-injeksjonen er tilfredsstillende, kan doseringen reduseres gradvis til dosering hver 12. time for å sikre minimumsnivå på protein C-aktivitet >25 %.

Dersom du får protein C som forebyggende behandling, kan høyere minimumsnivåer være ønskelig i situasjoner med økt tromboserisiko (som f.eks. ved infeksjoner, skader eller kirurgiske inngrep).

Langvarig profylakse:

For langvarig profylaktisk behandling bør dosen være 45 til 60 IE/kg hver 12. time. Målingen av protein C-aktiviteten bør utføres for å sikre minimumsnivå på 25 % eller mer.

I sjeldne tilfeller har subkutan infusjon av 250–350 IE/kg ført til plasmanivåer av protein C lik nivåene som oppstår ved behandling, uten intravenøs tilgang.

Dersom du har nyre- og/eller leversykdom, må du informere legen din om dette slik at legen evt. kan justere behandlingen etter disse opplysningene.

Kombinasjonsbehandling:

Dersom du endrer behandling til permanent forebyggelse med orale antikoagulantia skal behandlingen med tilskudd av protein C avsluttes først når stabil antikoagulasjon er oppnådd (se "Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i CEPROTIN").

Ved start av en kombinasjonsbehandling med antikoagulantia (spesielt vitamin K-antagonister) og protein C bør det opprettholdes stabile aktivitetsnivåer for protein C over 0,25 IE/ml før antikoagulasjonsbehandling startes. Det anbefales nøye overvåking av det internasjonale normaliserte forholdet (INR). I kombinasjonen av protein C-konsentrat og antikoagulantia bør bunnivået av protein C være på 10 % eller mer.

Hvis du er resistent overfor APC, som er en tromboembolisk risikofaktor i opptil 5 % av befolkningen i Europa, kan det være at legen din trenger å tilpasse behandlingen på grunn av dette.

Administrasjon

CEPROTIN blir gitt til deg ved intravenøs injeksjon etter oppløsning av pulveret i sterilt vann til injeksjonsvæsker. For å ha en oversikt over anvendte batcher, anbefales det sterkt at du noterer CEPROTINs navn og batchnummer hver gang du får en dose av CEPROTIN.

Lyofilisert CEPROTIN pulver oppløses med det medfølgende oppløsningsmidlet (sterilt vann til injeksjonsvæsker) ved hjelp av den sterile overføringskanylen som også følger med i pakningen. Hetteglasset roteres forsiktig inntil alt pulver er oppløst.

Etter tilberedning trekkes oppløsningen gjennom den medfølgende sterile filterkanylen og inn i en steril engangssprøyte. En ny, ubrukt filterkanyle må brukes til hvert nytt hetteglass med oppløst CEPROTIN. Dersom oppløsningen inneholder synlige partikler skal innholdet ikke brukes.

Tilberedt oppløsning bør gis umiddelbart ved intravenøs injeksjon.

CEPROTIN bør gis med maksimal injeksjonshastighet på 2 ml/minutt. Hos barn med kroppsvekt under 10 kg bør injeksjonshastigheten ikke overstige 0,2 ml/kg/min.

All ubrukt oppløsning, tomme hetteglass og brukte kanyler og engangssprøyter må kasseres etter gjeldende retningslinjer.

Doseringshyppighet og behandlingens varighet vil avhenge av hvor alvorlig din protein C-mangel er, av resultater fra målinger av protein C-aktivitet i plasmaet ditt og av lokalisering og omfang av blodpropp.

Ved akutt blodpropp kan CEPROTIN bli injisert hver 6. time. Etter hvert som tendensen til blodproppdannelser avtar, vil det kunne gå lengre tid mellom hver dose.

Dersom du tar for mye av CEPROTIN

Det anbefales at du holder deg til doseringsnivået og administreringsfrekvensen som legen din har anbefalt. Vennligst informer legen din i tilfelle du administrerer mer CEPROTIN enn anbefalt.

Dersom du har glemt å ta CEPROTIN

Ikke relevant

Dersom du avbryter behandling med CEPROTIN

Ikke avbryt behandlingen med CEPROTIN uten å konsultere legen din. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det kan være at du merker noen av de følgende bivirkningene etter administrering av CEPROTIN:

- Som med ethvert preparat administrert ved hjelp av infusjon inn i en vene, er allergiske reaksjoner samt alvorlige og potensielt livstruende reaksjoner (anafylaksi) mulige. Du bør være klar over tidlige tegn på allergiske reaksjoner (slike som brennende og stikkende smerter ved injeksjonsstedet, frysninger, rødme, utslett, elveblest, pustebesvær, kvalme, hodepine, døsighet, lavt blodtrykk og tetthet i brystet.
- De følgende bivirkningene ble sjelden sett i kliniske studier (mindre enn 1 tilfelle ved 1000 administreringer gitt til pasienter): kløe (pruritus), utslett og svimmelhet.

- Erfaring etter markedsføring har vist rapporter om rastløshet, overdreven svetting og smerte og rødhet på injeksjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CEPROTIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter 'Anvendes senest'.

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert oppløsning bør brukes umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CEPROTIN

Pulver:

- Virkestoffet er humant protein C
- Hjelpesoffer er humant albumin, trinatriumsitratdihydrat og natriumklorid. Som oppløsningsmiddel brukes sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan CEPROTIN ser ut og innholdet i pakningen:

CEPROTIN er tilgjengelig som pulver og væske til injeksjonsvæske, og er et hvitt til kremfarget pulver eller lett pulveriserende fast stoff. Etter rekonstituering er oppløsningen fargeløs til svakt gulaktig og klar til svakt opalesent samt i all vesentlighet uten partikler.

Hver pakning inneholder også en overføringskanyle og en filterkanyle.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

1221 Wien

Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tel/Tél: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU-/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).