

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CEPROTIN 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Proteín C purifikovaný z ľudskej plazmy pomocou myších monoklonálnych protilátok. CEPROTIN 500 IU* je pripravený ako prášok obsahujúci nominálne 500 IU ľudskeho proteínu C v liekovke. Liek po rekonštitúcii v 5 ml sterilizovanej vody na injekciu obsahuje približne 100 IU/ml ľudskeho proteínu C.

Účinnosť (IU) sa stanovuje chromogénnou substrátovou metódou v porovnaní s medzinárodným štandardom Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

*Jedna medzinárodná jednotka (IU) proteínu C zodpovedá amidolyticky stanovenej aktivite proteínu C v 1 ml normálnej plazmy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 22,5 mg sodíka na injekčnú liekovku.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Ľudský proteín C, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Lyofilizovaný prášok alebo drobivá hmota bielej alebo krémovej farby. Po rekonštitúcii má roztok pH medzi 6,7 a 7,3 a osmolalitu nie nižšiu ako 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CEPROTIN je indikovaný na profylaxiu a liečbu purpura fulminans, nekrózy kože vyvolanej kumarínom a venóznymi trombotickými udalosťami u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom CEPROTIN sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so substituálnou liečbou s koagulačnými faktormi/inhibítormi v zdravotníckych zariadeniach kde je možné monitorovať aktivitu proteínu C.

Dávkovanie

Dávka sa má upraviť podľa laboratórneho stanovenia aktivity proteínu C pre každý individuálny prípad.

Liečba akútnych epizód a krátkodobá profylaxia (vrátane invazívnych zákrokov):

Na začiatku liečby sa má dosiahnuť 100 % (1 IU/ml) aktivita proteínu C a počas celej liečby sa má udržiavať aktivita proteínu C nad 25 %.

Odporúča sa počiatočná dávka 60 až 80 IU/kg na zaistenie obnovy a polčasu.

Odporúča sa meranie aktivity proteínu C pomocou chromogénnych substrátov v plazme pacienta pred a počas liečby liekom CEPROTIN.

Dávkovanie sa určí na základe laboratórnych meraní aktivity proteínu C. V prípade akútnej trombózy sa tieto merania majú opakovať každých 6 hodín, kým pacient nie je stabilizovaný, potom dvakrát denne a vždy tesne pred ďalšou injekciou. Treba pamätať na to, že polčas proteínu C môže byť podstatne skrátený za určitých klinických podmienok, ako napr. akútna trombóza s purpura fulminans a nekróza kože.

Ak je odpoveď na injekciu lieku CEPROTIN uspokojivá (meraná chromogénnymi metódami), dávkovanie sa môže postupne znížiť na každých 12 hodín, aby bola zabezpečená spodná hodnota aktivity proteínu C > 25 % (> 0,25 IU/ml).

U pacientov liečených v akútnej fáze ochorenia sa môže prejaviť oveľa menší nárast aktivity proteínu C. Zaznamenané veľké rozdiely v individuálnych reakciách vyžadujú pravidelne kontrolovať účinok lieku CEPROTIN na koagulačné parametre.

U pacientov, ktorí profylakticky dostávajú proteín C, sa majú tolerovať vyššie spodné hodnoty zvlášť v situáciách so zvýšeným rizikom trombózy (ako napr. infekcia, trauma alebo chirurgický zákrok).

Dlhodobá profylaxia:

V prípade dlhodobej profylaktickej liečby má byť dávka 45 až 60 IU/kg každých 12 hodín. Má sa vykonávať meranie aktivity proteínu C na zaistenie spodnej hodnoty 25 % alebo vyššej. (Dávka alebo frekvencia infúzií sa má upraviť podľa toho.

V zriedkavých a mimoriadnych prípadoch bola subkutánna infúzia 250 – 350 IU/kg schopná vyvolať terapeutické hladiny proteínu C v plazme u pacientov bez intravenózneho prístupu.

Kombinovaná liečba:

Ak pacient prejde na permanentnú profylaktickú perorálnu antikoagulačnú liečbu, má sa pokračovať so substitúciou proteínu C, až kým sa nedosiahne stála antikoagulácia (pozri časť 4.5). Na začiatku perorálnej antikoagulačnej liečby sa odporúča začať malou dávkou a tú potom postupne zvyšovať na štandardnú dávku.

Na začiatku kombinovanej liečby antikoagulantmi (najmä antagonistami vitamínu K) s proteínom C sa má pred začatím antikoagulácie udržiavať stabilná úroveň aktivity proteínu C nad 0,25 IU/ml (chromogénne metódy). Odporúča sa dôkladné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pri kombinácii koncentráту proteínu C a perorálnych antikoagulantov sa má hladina proteínu C udržiavať na spodnej hodnote 10 % alebo vyššej (pozri časť 5.1).

Špeciálne populácie

Pediatrická populácia

Vzhľadom k obmedzeným klinickým skúsenostiam u detí pochádzajúcich z hlásení a štúdií zahŕňajúcich 83 pacientov sa dávkovacie odporúčania pre dospelých jedincov považujú za platné pre populáciu novorodeneckých a detských pacientov (pozri časť 5.1).

Rezistencia voči aktivovanému proteínu C (APC)

U pacientov s **kombinovaným** vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C a rezistenciou voči APC, existuje málo klinických údajov, ktoré by potvrdili bezpečnosť a účinnosť lieku CEPROTIN.

Poškodenie funkcie obličiek a/alebo pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku CEPROTIN u pacientov s poškodením funkcie obličiek a/alebo pečene neboli stanovené. Pacienti s niektorým z týchto stavov majú byť pozornejšie sledovaní.

Spôsob podávania

CEPROTIN sa podáva intravenózne po rekonštitúcii prášku na injekčný roztok sterilizovanou vodou na injekciu.

CEPROTIN sa má podávať maximálnou rýchlosťou 2 ml za minútu, s výnimkou detí s telesnou hmotnosťou < 10 kg. V takýchto prípadoch nemá rýchlosť podávania prekročiť 0,2 ml/kg/min.

Podobne ako pri všetkých intravenózných proteínových produktoch, aj pri podávaní lieku CEPROTIN môže dôjsť k alergickým hypersenzitívnym reakciám. V prípade, že sa objavia symptómy akútnej alebo život ohrozujúcej alergie, liek sa má podávať iba v blízkosti oddelení s prístrojmi podporujúcimi životné funkcie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na myšiu bielkovinu alebo heparín, s výnimkou riešenia život ohrozujúcich trombotických komplikácií.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Hypersenzitivita

Pretože nemožno vylúčiť alergické hypersenzitívne reakcie, pacienti sa majú informovať o počiatočných príznakoch hypersenzitívnej reakcie vrátane žihľavkovej vyrážky, generalizovanej urtikárie, tlaku na prsiach, ťažkostiach s dýchaním, hypotenzie a anafylaktickej reakcie. Ak sa objavia tieto príznaky, pacient musí o nich informovať lekára. Odporúča sa okamžite prerušiť podávanie tohto lieku.

V prípade šoku sa majú dodržiavať súčasné medicínske štandardné postupy pre liečbu šoku.

Inhibítory

Ak sa liek používa u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C, môžu sa vytvoriť protilátky inhibujúce proteín C.

Prenosné agens

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom používania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov krvi a zmiešanej plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a vykonanie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov, keď sa podávajú lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre neznáme alebo nové vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za efektívne pre obalené vírusy, ako sú HIV, HBV a HCV, a pre neobalený vírus HAV.

Vykonané opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže mať vážne dôsledky u gravidných žien (infekcia

plodu) a u imunodeficientných pacientov alebo pacientov so zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

U pacientov, ktorí pravidelne / opakovane dostávajú lieky s proteínom C získané z plazmy, sa má zväžiť zodpovedajúca vakcinácia (hepatitída A a B).

Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT)

CEPROTIN môže obsahovať stopové množstvo heparínu, ktorý môže u niektorých jedincov vyvolať alergické reakcie alebo môže byť príčinou poklesu počtu trombocytov (HIT). u pacientov s HIT sa môžu vyskytnúť symptómy ako arteriálna a venózna trombóza, roztrúsená intravaskulárna koagulácia (DIC), purpura, petechia a gastrointestinálne krvácanie (stolica sfarbená do čiernej natrávenou krvou). Ak je podozrenie na HIT, okamžite sa má stanoviť počet trombocytov, a ak treba, liečba liekom CEPROTIN sa má zastaviť. Diagnostiku HIT komplikuje skutočnosť, že tieto symptómy už môžu byť prítomné u pacientov v akútnej fáze vážneho vrodeneho nedostatku proteínu C. Pacienti s HIT sa majú v budúcnosti vyvarovať používaniu liekov obsahujúcich heparín.

Súčasne podávaná antikoagulačná liečba

V kontexte klinických skúseností bolo zaznamenaných niekoľko prípadov krvácania. Predpokladá sa, že krvácanie mohlo byť spôsobené súčasne podávanou antikoagulačnou liečbou (napr. heparínom). Nedá sa však úplne vylúčiť ďalší príspevok lieku CEPROTIN na krvácaní v týchto prípadoch.

Sodík

Tento liek obsahuje 22,5 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súčasnosti nie sú známe žiadne interakcie s inými liekmi.

Interakcia s antagonistami vitamínu K

U pacientov, ktorí začínajú liečbu orálnymi antikoagulanciami zo skupiny antagonistov vitamínu K (napr. warfarín), sa môže objaviť prechodne nadmerná zrážanlivosť krvi, skôr ako sa prejaví žiadaný antikoagulačný účinok. Tento prechodný účinok sa vysvetľuje tak, že proteín C, sám o sebe vitamín K-dependentný plazmatický proteín, má kratší polčas než väčšina vitamín K-dependentných proteínov (t.j. II, IX a X). Následne, v počiatkovej fáze liečby je aktivita proteínu C potlačená rýchlejšie než aktivita prokoagulačných faktorov. Preto ak pacient prejde na perorálne antikoagulanciá, treba pokračovať so substitúciou proteínu C, až kým sa nedosiahne stabilná antikoagulácia. Hoci sa nekróza kože vyvolaná warfarínom môže vyskytnúť u ktoréhokoľvek pacienta počas počiatkovej fázy orálnej antikoagulačnej liečby, sú ohrození predovšetkým pacienti s vrodenným nedostatkom proteínu C (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Hoci bol CEPROTIN úspešne použitý pri liečbe gravidných žien trpiacich na nedostatok proteínu C, bezpečnosť tohto lieku v gravidite u žien zatiaľ nie je potvrdená kontrolovanými klinickými štúdiami. Tiež nie sú dostupné informácie o uvoľňovaní proteínu C do mlieka. Preto sa má zväžiť prospech, ktorý použitie lieku CEPROTIN prinesie a riziko, ktorému budú vystavené matka a dieťa počas gravidity alebo laktácie a má sa používať iba v skutočne indikovaných prípadoch.

Informácie o infekcii parvovírusom B19, pozri časť 4.4.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CEPROTIN nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Tak ako pri každom intravenóznom lieku, môžu sa vyskytnúť alergické hypersenzitívne reakcie. Pacienti majú byť informovaní o počiatkových príznakoch hypersenzitívnych reakcií, ktoré môžu zahŕňať angioedém, páľivú alebo bodavú bolesť v mieste podania injekcie, triašku, sčervenanie, vyrážku, pruritus, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavkovitú vyrážku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na prsiach, pocit mravenčenia, zvracanie a ťažkosti s dýchaním. Pacienti musia byť varovaní, že ak sa vyskytnú tieto príznaky, musia sa okamžite spojiť so svojím lekárom (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií s CEPROTINom boli hlásené celkovo 3 nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions, ADR*) u 1 zo 67 zaradených pacientov (vyrážka a pruritus (v jednej skupine ako hypersenzitivita) a závraty). Celkovo bolo podaných 6 375 dávok CEPROTINU.

Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Distribúcia súvisiacich ADR je nasledovná:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Preferovaný termín	Kategória frekvencií podľa infúzií
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	vyrážka	zriedkavé
		pruritus	zriedkavé
Poruchy nervového systému	závraty	závraty	zriedkavé

Skúsenosti po uvedení na trh

V postmarketingovej praxi boli hlásené tieto ADRs a ich frekvencia nie je známa:

Psychické poruchy: nepokoj

Poruchy kože a podkožného tkaniva: hyperhidróza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: reakcia v mieste podania injekcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli zaznamenané žiadne symptómy predávkovania liekom CEPROTIN.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká; ATC kód: B01AD12

Mechanizmus účinku

Proteín C je vitamín K-dependentný antikoagulačný glykoproteín, syntetizovaný v pečeni. Na cievnom povrchu sa proteín C mení komplexom trombín/trombomodulín na APC. APC je serín-proteáza so silnými antikoagulačnými účinkami, najmä v prítomnosti jeho kofaktoru proteínu S. APC účinkuje cestou inaktivácie aktívnych foriem faktorov V a VIII, čo vedie k zníženiu tvorby trombínu. Ukázalo sa tiež, že APC má profibrinolytické účinky.

Intravenózne podávanie lieku CEPROTIN zaistí okamžité, ale dočasné zvýšenie hladiny proteínu C v plazme. Očakáva sa, že substitúcia proteínu C u pacientov s nedostatkom proteínu C zlepší alebo - pri profylaktickom podaní - zabráni trombotickým komplikáciám.

Klinická účinnosť

Dokončila sa jedna prospektívna, multicentrická, otvorená, nerandomizovaná, 3-dielna klinická štúdia fázy 2/3 u účastníkov so závažným vrodenným deficitom proteínu C na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti koncentrátu proteínu C (pivotalná štúdia 400101).

Do tejto štúdie bolo zaradených 18 účastníkov so závažným vrodenným deficitom proteínu C definovaným ako hladina aktivity proteínu C < 20 % as mediánom veku 5,8 rokov (rozsah 0 až 26 rokov). V skupine s dlhodobou profylaxiou bol medián veku 2,8 roka (rozsah 0 až 22 rokov). Celkom 24 epizód purpury fulminans (PF), kumarínom indukovanej kožnej nekrózy (CISN) a iných vaskulárnych tromboembolických príhod bolo liečených CEPROTINOM u 11 jedincov. Analyzovalo sa sedem cyklov krátkodobej profylaxie pred operáciou alebo začatím antikoagulačnej liečby a 8 cyklov dlhodobej profylaxie. Výsledky tejto štúdie ukazujú, že CEPROTIN je účinný pri liečbe akútnych trombotických epizód a podporujú použitie CEPROTINU na krátkodobú aj dlhodobú trombotickú profylaktickú liečbu.

Iné skúsenosti s CEPROTINOM zahŕňajú hlásenia prípadov a klinickú štúdiu u celkovo 69 detských pacientov so získaným nedostatkom proteínu C. Táto štúdia bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia zameraná na zistenie dávky pri indikácii získaného nedostatku proteínu C spôsobeného meningokokovou sepsou (IMAG 112). Hlásenia poukazujú na to, že CEPROTIN je u detí a malých dojčiat dobre znášaný.

Dávkovania použité vo vyššie uvedených štúdiách, ktoré zahŕňali 87 pacientov, svedčia o tom, že dávkovacie odporúčania pre dospelých pacientov sú platné aj pre populáciu novorodeneckých a detských pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 21 asymptomatických pacientov s homozygotným alebo dvojito heterozygotným deficitom proteínu C. Aktivita proteínu C v plazme sa merala chromogénnou metódou. Jednotlivé polčasy sa menili od 4,4 do 15,8 hodín pri použití kompartmentového modelu a od 4,9 do 14,7 hodín pri použití nekompartmentovej metódy. Jednotlivé prírastkové recovery sa pohybovali od 0,50 do 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Pacienti sa podstatne líšili vo veku, telesnej hmotnosti a objeme plazmy.

U pacientov s akútnym trombotickým ochorením môže byť prírastkové zvýšenie hladiny proteínu C v plazme ako aj počas podstatne nižšie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Proteín C obsiahnutý v lieku CEPROTIN je normálnou zložkou ľudskej plazmy a pôsobí ako endogénny proteín C. Experimentálne štúdie na nádorové a mutagénne účinky, zvlášť u heterológnych druhov, sa nepovažujú za potrebné.

Testovanie jednorazovej toxicity ukázalo, že aj dávky niekoľkonásobne vyššie než je predpísaná dávka pre ľudí na kilogram telesnej hmotnosti (10-násobne) nevyústili u hlodavcov do toxických účinkov.

Vykonaný Ames test dokázal, že CEPROTIN nemá žiadny mutagénny potenciál.

Neboli vykonané štúdie toxicity po opakovanom podávaní, pretože predchádzajúce skúsenosti s koagulačnými prípravkami ukázali, že majú obmedzenú hodnotu. Rozdiel medzi proteínom C daného príjemcu a ľudským proteínom C nevyhnutne vyústi do imunitnej reakcie s tvorbou protilátok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Ľudský albumín
Dihydrát citrónanu sodného
Chlorid sodný

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C - 8°C).
Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

500 IU a 1.000 IU: Prášok CEPROTIN je balený v injekčných liekovkách z bezfarebného skla buď hydrolytického typu I (500 IU), alebo hydrolytického typu II (1.000 IU).
Rozpúšťadlo je balené v injekčných liekovkách z bezfarebného skla hydrolytického typu I. Liek a injekčné liekovky s rozpúšťadlom sú uzavreté butylovou gumovou zátkou.

Každé balenie obsahuje:

- jednu prenosovú ihlu
- jednu filtračnú ihlu

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lyofilizovaný prášok CEPROTIN rozpustíte pomocou sterilnej prenosovej ihly pribaleným množstvom rozpúšťadla (sterilizovanou vodou na injekciu). Injekčnú liekovku jemne potrate, aby sa rozpustil všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok bezfarebný až slabo žltkastý a číry až slabo opaleskujúci a v podstate bez viditeľných častíc.

Natiahnite roztok cez sterilnú filtračnú ihlu do jednorazovej sterilnej striekačky. Pre každú injekčnú liekovku rozpusteného lieku CEPROTIN treba použiť novú sterilnú filtračnú ihlu. Ak roztok obsahuje viditeľné nerozpustené častice, treba ho znehodnotiť.

Roztok sa musí okamžite podať intravenózne.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/190/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júl 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júl 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CEPROTIN 1.000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Proteín C purifikovaný z ľudskej plazmy pomocou myších monoklonálnych protilátok. CEPROTIN 1 000 IU* je pripravený ako prášok obsahujúci nominálne 1 000 IU ľudského proteínu C v liekovke. Liek po rekonštitúcii v 10 ml sterilizovanej vody na injekciu obsahuje približne 100 IU/ml ľudského proteínu C.

Účinnosť (IU) sa stanovuje chromogénnou substrátovou metódou v porovnaní s medzinárodným štandardom Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

*Jedna medzinárodná jednotka (IU) proteínu C zodpovedá amidolyticky stanovenej aktivite proteínu C v 1 ml normálnej plazmy.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 44,9 mg sodíka na injekčnú liekovku.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Ľudský proteín C, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Lyofilizovaný prášok alebo drobná hmota bielej alebo krémovej farby. Po rekonštitúcii má roztok pH medzi 6,7 a 7,3 a osmolalitu nie nižšiu ako 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CEPROTIN je indikovaný na profylaxiu a liečbu purpura fulminans, nekrózy kože vyvolanej kumarínom a venóznymi trombotickými udalosťami u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom CEPROTIN sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so substituálnou liečbou s koagulačnými faktormi/inhibítormi v zdravotníckych zariadeniach kde je možné monitorovať aktivitu proteínu C.

Dávkovanie

Dávka sa má upraviť podľa laboratórneho stanovenia aktivity proteínu C pre každý individuálny prípad.

Liečba akútnych epizód a krátkodobá profylaxia (vrátane invazívnych zákrokov):

Na začiatku liečby sa má dosiahnuť 100 % (1 IU/ml) aktivita proteínu C a počas celej liečby sa má udržiavať aktivita proteínu C nad 25 %.

Odporúča sa počiatočná dávka 60 až 80 IU/kg na zaistenie obnovy a polčasu. Odporúča sa meranie aktivity proteínu C pomocou chromogénnych substrátov v plazme pacienta pred a počas liečby liekom CEPROTIN.

Dávkovanie sa určí na základe laboratórnych meraní aktivity proteínu C. V prípade akútnej trombózy sa tieto merania majú opakovať každých 6 hodín, kým pacient nie je stabilizovaný, potom dvakrát denne a vždy tesne pred ďalšou injekciou. Treba pamätať na to, že polčas proteínu C môže byť podstatne skrátený za určitých klinických podmienok, ako napr. akútna trombóza s purpura fulminans a nekróza kože.

Ak je odpoveď na injekciu lieku CEPROTIN uspokojivá (meraná chromogénnymi metódami), dávkovanie sa môže postupne znížiť na každých 12 hodín, aby bola zabezpečená spodná hodnota aktivity proteínu C > 25 % (> 0,25 IU/ml).

U pacientov liečených v akútnej fáze ochorenia sa môže prejaviť oveľa menší nárast aktivity proteínu C. Zaznamenané veľké rozdiely v individuálnych reakciách vyžadujú pravidelne kontrolovať účinok lieku CEPROTIN na koagulačné parametre.

U pacientov, ktorí profylakticky dostávajú proteín C, sa majú tolerovať vyššie spodné hodnoty zvlášť v situáciách so zvýšeným rizikom trombózy (ako napr. infekcia, trauma alebo chirurgický zákrok).

Dlhodobá profylaxia:

V prípade dlhodobej profylaktickej liečby má byť dávka 45 až 60 IU/kg každých 12 hodín. Má sa vykonávať meranie aktivity proteínu C na zaistenie spodnej hodnoty 25 % alebo vyššej. Dávka alebo frekvencia infúzií sa má upraviť podľa toho.

V zriedkavých a mimoriadnych prípadoch bola subkutánna infúzia 250 – 350 IU/kg schopná vyvolať terapeutické hladiny proteínu C v plazme u pacientov bez intravenózneho prístupu.

Kombinovaná liečba:

Ak pacient prejde na permanentnú profylaktickú perorálnu antikoagulačnú liečbu, má sa pokračovať so substitúciou proteínu C, až kým sa nedosiahne stála antikoagulácia (pozri časť 4.5). Na začiatku perorálnej antikoagulačnej liečby sa odporúča začať malou dávkou a tú potom postupne zvyšovať na štandardnú dávku.

Na začiatku kombinovanej liečby antikoagulantmi (najmä antagonistami vitamínu K) s proteínom C sa má pred začatím antikoagulácie udržiavať stabilná úroveň aktivity proteínu C nad 0,25 IU/ml (chromogénne metódy). Odporúča sa dôkladné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pri kombinácii koncentráту proteínu C a perorálnych antikoagulantov sa má hladina proteínu C udržiavať na spodnej hodnote 10 % alebo vyššej.

Špeciálne populácie

Pediatrická populácia

Vzhľadom k obmedzeným klinickým skúsenostiam u detí pochádzajúcich z hlásení a štúdií zahŕňajúcich 83 pacientov sa dávkovacie odporúčania pre dospelých jedincov považujú za platné pre populáciu novorodeneckých a detských pacientov (pozri časť 5.1).

Rezistencia voči aktivovanému proteínu C (APC)

U pacientov s **kombinovaným** vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C a rezistenciou voči APC, existuje málo klinických údajov, ktoré by potvrdili bezpečnosť a účinnosť lieku CEPROTIN.

Poškodenie funkcie obličiek a/alebo pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku CEPROTIN u pacientov s poškodením funkcie obličiek a/alebo pečene neboli stanovené. Pacienti s niektorým z týchto stavov majú byť pozornejšie sledovaní.

Spôsob podávania

CEPROTIN sa podáva intravenózne po rekonštitúcii prášku na injekčný roztok sterilizovanou vodou na injekciu.

CEPROTIN sa má podávať maximálnou rýchlosťou 2 ml za minútu, s výnimkou detí s telesnou hmotnosťou < 10 kg. V takýchto prípadoch nemá rýchlosť podávania prekročiť 0,2 ml/kg/min.

Podobne ako pri všetkých intravenózných proteínových produktoch, aj pri podávaní lieku CEPROTIN môže dôjsť k alergickým hypersenzitívnym reakciám. V prípade, že sa objavia symptómy akútnej alebo život ohrozujúcej alergie, liek sa má podávať iba v blízkosti oddelení s prístrojmi podporujúcimi životné funkcie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na myšiu bielkovinu alebo heparín, s výnimkou riešenia život ohrozujúcich trombotických komplikácií.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Hypersenzitivita

Pretože nemožno vylúčiť alergické hypersenzitívne reakcie, pacienti sa majú informovať o počiatočných príznakoch hypersenzitívnej reakcie vrátane žihľavkovej vyrážky, generalizovanej urtikárie, tlaku na prsiach, ťažkostiach s dýchaním, hypotenzie a anafylaktickej reakcie. Ak sa objavia tieto príznaky, pacient musí o nich informovať lekára. Odporúča sa okamžite prerušiť podávanie tohto lieku.

V prípade šoku sa majú dodržiavať súčasné medicínske štandardné postupy pre liečbu šoku.

Inhibítory

Ak sa liek používa u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C, môžu sa vytvoriť protilátky inhibujúce proteín C.

Prenosné agens

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom používania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov krvi a zmiešanej plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a vykonanie efektívnych výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov, keď sa podávajú lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre neznáme alebo nové vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za efektívne pre obalené vírusy, ako sú HIV, HBV a HCV, a pre neobalený vírus HAV.

Vykonané opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže mať vážne dôsledky u gravidných žien (infekcia plodu) a u imunodeficientných pacientov alebo pacientov so zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

U pacientov, ktorí pravidelne / opakovane dostávajú lieky s proteínom C získané z plazmy, sa má zvážiť zodpovedajúca vakcinácia (hepatitída A a B).

Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT)

CEPROTIN môže obsahovať stopové množstvo heparínu, ktorý môže u niektorých jedincov vyvolať alergické reakcie alebo môže byť príčinou poklesu počtu trombocytov (HIT). u pacientov s HIT sa môžu vyskytnúť symptómy ako arteriálna a venózna trombóza, roztrúsená intravaskulárna koagulácia (DIC), purpura, petechia a gastrointestinálne krvácanie (stolica sfarbená do čierne natrávenou krvou). Ak je podozrenie na HIT, okamžite sa má stanoviť počet trombocytov, a ak treba, liečba liekom CEPROTIN sa má zastaviť. Diagnostiku HIT komplikuje skutočnosť, že tieto symptómy už môžu byť prítomné u pacientov v akútnej fáze vážneho vrodeného nedostatku proteínu C. Pacienti s HIT sa majú v budúcnosti vyvarovať používaniu liekov obsahujúcich heparín.

Súčasne podávaná antikoagulačná liečba

V kontexte klinických skúseností bolo zaznamenaných niekoľko prípadov krvácania. Predpokladá sa, že krvácanie mohlo byť spôsobené súčasne podávanou antikoagulačnou liečbou (napr. heparínom). Nedá sa však úplne vylúčiť ďalší príspevok lieku CEPROTIN na krvácaní v týchto prípadoch.

Sodík

Tento liek obsahuje 44,9 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súčasnosti nie sú známe žiadne interakcie s inými liekmi.

Interakcia s antagonistami vitamínu K

U pacientov, ktorí začínajú liečbu orálnymi antikoagulanciami zo skupiny antagonistov vitamínu K (napr. warfarín), sa môže objaviť prechodne nadmerná zrážanlivosť krvi, skôr ako sa prejaví žiadaný antikoagulačný účinok. Tento prechodný účinok sa vysvetľuje tak, že proteín C, sám o sebe vitamín K-dependentný plazmatický proteín, má kratší polčas než väčšina vitamín K-dependentných proteínov (t.j. II, IX a X). Následne, v počiatkovej fáze liečby je aktivita proteínu C potlačená rýchlejšie než aktivita prokoagulačných faktorov. Preto ak pacient prejde na perorálne antikoagulanciá, treba pokračovať so substitúciou proteínu C, až kým sa nedosiahne stabilná antikoagulácia. Hoci sa nekróza kože vyvolaná warfarínom môže vyskytnúť u ktoréhokoľvek pacienta počas počiatkovej fázy orálnej antikoagulačnej liečby, sú ohrození predovšetkým pacienti s vrodeným nedostatkom proteínu C (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Hoci bol CEPROTIN úspešne použitý pri liečbe gravidných žien trpiacich na nedostatok proteínu C, bezpečnosť tohto lieku v gravidite u žien zatiaľ nie je potvrdená kontrolovanými klinickými štúdiami. Tiež nie sú dostupné informácie o uvoľňovaní proteínu C do mlieka. Preto sa má zvážiť prospech, ktorý použitie lieku CEPROTIN prinesie a riziko, ktorému budú vystavené matka a dieťa počas gravidity alebo laktácie a má sa používať iba v skutočne indikovaných prípadoch.

Informácie o infekcii parvovírusom B19, pozri časť 4.4.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

CEPROTIN nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Tak ako pri každom intravenóznom lieku, môžu sa vyskytnúť alergické hypersenzitívne reakcie. Pacienti majú byť informovaní o počiatkových príznakoch hypersenzitívnych reakcií, ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálivú alebo bodavú bolesť v mieste podania injekcie, triašku, sčervenanie, vyrážku, pruritus, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavkovitú vyrážku hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na prsiach, pocit mravenčenia, zvracanie a ťažkosti s dýchaním. Pacienti musia byť varovaní, že ak sa vyskytnú tieto príznaky, musia sa okamžite spojiť so svojím lekárom (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií s CEPROTINom boli hlásené celkovo 3 nezávažné nežiaduce liekové reakcie (*adverse drug reactions, ADRs*) u 1 zo 67 zaradených pacientov (vyrážka a pruritus (v jednej skupine ako hypersenzitivita) a závraty). Celkovo bolo podaných 6 375 dávok CEPROTINu.

Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Distribúcia súvisiacich ADRs je nasledovná:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Preferovaný termín	Kategória frekvencií podľa infúzií
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	vyrážka	zriedkavé
		pruritus	zriedkavé
Poruchy nervového systému	závraty	závraty	zriedkavé

Skúsenosti po uvedení na trh

V postmarketingovej praxi boli hlásené tieto ADRs a ich frekvencia nie je známa:

Psychické poruchy: nepokoj

Poruchy kože a podkožného tkaniva: hyperhidróza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: reakcia v mieste podania injekcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Neboli zaznamenané žiadne symptómy predávkovania liekom CEPROTIN.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká; ATC kód: B01AD12

Mechanizmus účinku

Proteín C je vitamín K-dependentný antikoagulačný glykoproteín, syntetizovaný v pečeni. Na cievnom povrchu sa proteín C mení komplexom trombín/trombomodulín na APC. APC je serín-proteáza so silnými antikoagulačnými účinkami, najmä v prítomnosti jeho kofaktoru proteínu S. APC účinkuje cestou inaktivácie aktívnych foriem faktorov V a VIII, čo vedie k zníženiu tvorby trombínu. Ukázalo sa tiež, že APC má profibrinolytické účinky.

Intravenózne podávanie lieku CEPROTIN zaistí okamžité, ale dočasné zvýšenie hladiny proteínu C v plazme. Očakáva sa, že substitúcia proteínu C u pacientov s nedostatkom proteínu C zlepší alebo - pri profylaktickom podaní - zabráni trombotickým komplikáciám.

Klinická účinnosť

Dokončila sa jedna prospektívna, multicentrická, otvorená, nerandomizovaná, 3-dielna klinická štúdia fázy 2/3 u účastníkov so závažným vrodeným deficitom proteínu C na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti koncentrátu proteínu C (pivotalná štúdia 400101).

Do tejto štúdie bolo zaradených 18 účastníkov so závažným vrodeným deficitom proteínu C definovaným ako hladina aktivity proteínu C < 20 % as mediánom veku 5,8 rokov (rozsah 0 až 26 rokov). V skupine s dlhodobou profylaxiou bol medián veku 2,8 roka (rozsah 0 až 22 rokov). Celkom 24 epizód purpury fulminans (PF), kumarínom indukovanej kožnej nekrózy (CISN) a iných vaskulárnych tromboembolických príhod bolo liečených CEPROTINOM u 11 jedincov. Analyzovalo sa sedem cyklov krátkodobej profylaxie pred operáciou alebo začatím antikoagulačnej liečby a 8 cyklov dlhodobej profylaxie. Výsledky tejto štúdie ukazujú, že CEPROTIN je účinný pri liečbe akútnych trombotických epizód a podporujú použitie CEPROTINU na krátkodobú aj dlhodobú trombotickú profylaktickú liečbu.

Iné skúsenosti s CEPROTINOM zahŕňajú hlásenia prípadov a klinickú štúdiu u celkovo 69 detských pacientov so získaným nedostatkom proteínu C. Táto štúdia bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia zameraná na zistenie dávky pri indikácii získaného nedostatku proteínu C spôsobeného meningokokovou sepsou (IMAG 112). Hlásenia poukazujú na to, že CEPROTIN je u detí a malých dojčiat dobre znášaný.

Dávkovania použité vo vyššie uvedených štúdiách, ktoré zahŕňali 87 pacientov, svedčia o tom, že dávkovacie odporúčania pre dospelých pacientov sú platné aj pre populáciu novorodeneckých a detských pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 21 asymptomatických pacientov s homozygotným alebo dvojito heterozygotným deficitom proteínu C. Aktivita proteínu C v plazme sa merala chromogénnou metódou. Jednotlivé polčasy sa menili od 4,4 do 15,8 hodín pri použití kompartmentového modelu a od 4,9 do 14,7 hodín pri použití nekompartmentovej metódy. Jednotlivé prírastkové recovery sa pohybovali od 0,50 do 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Pacienti sa podstatne líšili vo veku, telesnej hmotnosti a objeme plazmy.

U pacientov s akútnym trombotickým ochorením môže byť prírastkové zvýšenie hladiny proteínu C v plazme ako aj počas podstatne nižšie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Proteín C obsiahnutý v lieku CEPROTIN je normálnou zložkou ľudskej plazmy a pôsobí ako endogénny proteín C. Experimentálne štúdie na nádorové a mutagénne účinky, zvlášť u heterológnych druhov, sa nepovažujú za potrebné.

Testovanie jednorazovej toxicity ukázalo, že aj dávky niekoľkonásobne vyššie než je predpísaná dávka pre ľudí na kilogram telesnej hmotnosti (10-násobne) nevyústili u hlodavcov do toxických účinkov.

Vykonaný Ames test dokázal, že CEPROTIN nemá žiadny mutagénny potenciál.

Neboli vykonané štúdie toxicity po opakovanom podávaní, pretože predchádzajúce skúsenosti s koagulačnými prípravkami ukázali, že majú obmedzenú hodnotu. Rozdiel medzi proteínom C daného príjemcu a ľudským proteínom C nevyhnutne vyústi do imunitnej reakcie s tvorbou protilátok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Ľudský albumín
Dihydrát citrónanu sodného
Chlorid sodný

Rozpúšťadlo

Sterilizovaná voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C - 8°C).
Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

500 IU a 1.000 IU: Prášok CEPROTIN je balený v injekčných liekovkách z bezfarebného skla buď hydrolytického typu I (500 IU), alebo hydrolytického typu II (1.000 IU).
Rozpúšťadlo je balené v injekčných liekovkách z bezfarebného skla hydrolytického typu I. Liek a injekčné liekovky s rozpúšťadlom sú uzavreté butylovou gumovou zátkou.

Každé balenie obsahuje:

- jednu prenosovú ihlu
- jednu filtračnú ihlu

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lyofilizovaný prášok CEPROTIN rozpustíte pomocou sterilnej prenosovej ihly pribaleným množstvom rozpúšťadla (sterilizovanou vodou na injekciu). Injekčnú liekovku jemne potrate, aby sa rozpustil všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok bezfarebný až slabo žltkastý a číry až slabo opaleskujúci a v podstate bez viditeľných častíc.

Natiahnite roztok cez sterilnú filtračnú ihlu do jednorazovej sterilnej striekačky. Pre každú injekčnú liekovku rozpusteného lieku CEPROTIN treba použiť novú sterilnú filtračnú ihlu. Ak roztok obsahuje viditeľné nerozpustené častice, treba ho znehodnotiť.

Roztok sa musí okamžite podať intravenózne.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/190/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. júl 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júl 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Viedeň
Rakúsko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží PSUR tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku

dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

CEPROTIN 500 IU
Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
ľudský proteín C

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 IU /ml ľudského proteínu C po rekonštitúcii podľa návodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ľudský albumín, dihydrát citrónanu sodného a chlorid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsah:
Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Jedna prenosová ihla a jedna filtračná ihla

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/190/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ceprotin 500

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

CEPROTIN 500 IU
Prášok na injekčný roztok
ľudský proteín C
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 IU /ml ľudského proteínu C po rekonštitúcii podľa návodu.

6. INÉ

VODA NA INJEKCIU

5 ml Sterilizovaná voda na injekciu

DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

CEPROTIN 1 000 IU
Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Ľudský proteín C

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 IU /ml ľudského proteínu C po rekonštitúcii podľa návodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Ľudský albumín, dihydrát citrónanu sodného a chlorid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsah:
Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Jedna prenosová ihla a jedna filtračná ihla

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/01/190/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ceprotin 1.000

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

CEPROTIN 1 000 IU
Prášok na injekčný roztok
ľudský proteín C
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 IU /ml ľudského proteínu C po rekonštitúcii podľa návodu.

6. INÉ

VODA NA INJEKCIU

10 ml Sterilizovaná voda na injekciu

DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CEPROTIN 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok ľudský proteín C

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je CEPROTIN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CEPROTIN
3. Ako používať CEPROTIN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CEPROTIN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CEPROTIN a na čo sa používa

CEPROTIN patrí do skupiny liekov nazývaných antitrombotiká. Tento liek obsahuje proteín C, prirodzenú bielkovinu, ktorá je tvorená v pečeni a prítomná vo Vašej krvi. Proteín C má významnú úlohu v prevencii nadmernej tvorby krvných zrazenín a preto slúži ako prevencia a/alebo liečba trombózy vnútri ciev.

CEPROTIN sa používa na liečbu a prevenciu trombotických a krvácajúcich kožných lézií (nazývaných purpura fulminans) u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C. CEPROTIN sa môže použiť aj na liečbu a prevenciu zriedkavej komplikácie spôsobenej liekom na zriedenie krvi (liekom proti zrážaniu krvi nazývaným kumarín), ktorá môže mať za následok vážnu kožnú léziu (nekrózu). CEPROTIN sa okrem toho môže použiť na liečbu krvných zrazenín (venózných trombotických udalostí).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CEPROTIN

Nepoužívajte CEPROTIN

- ak ste alergický na ľudský proteín C alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) zahŕňajúcej myšiu bielkovinu alebo heparín.

V prípade život ohrozujúcich trombotických komplikácií sa váš lekár môže rozhodnúť o pokračovaní liečby liekom CEPROTIN.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať CEPROTIN, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Buďte zvlášť opatrný pri používaní lieku CEPROTIN keď sa u vás prejavia príznaky alergie. Príznaky alergie sú vyrážka, žihľavkovitá vyrážka, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak, tlak na prsiach a šok. Keď sa objavia takéto príznaky počas podávania lieku CEPROTIN, infúziu treba prerušiť. Takéto príznaky

môže vyvolať alergická reakcia na ktorúkoľvek zložku lieku, na myšiu bielkovinu alebo na heparín. Liek môže obsahovať stopy heparínu a/alebo myšej bielkoviny ako výsledok výrobného procesu. Ak sa objaví takáto reakcia, váš lekár rozhodne o najvhodnejšej liečbe.

Ak sa liek používa u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C, môžu sa tvoriť protilátky, ktoré potláčajú proteín C, a tým znižujú účinok tohto lieku. V klinických štúdiách sa to však doteraz nepozorovalo.

Keď sú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, je potrebné dodržiavať určité opatrenia, aby sa zabránilo prenosu infekcií na pacientov. Zahŕňa to starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zabezpečilo, že sú vylúčení tí, ktorí sú vystavení riziku prenášania infekcií, a testovanie každej darovanej krvi a zmiešanej plazmy so zameraním sa na známky vírusov/infekcií. Výrobcovia týchto liekov zahrnuli do procesu spracovania krvi alebo plazmy aj kroky na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie, keď sa podávajú lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo nové vírusy alebo iné typy infekcií.

Vykonané opatrenia sa považujú za efektívne pre obalené vírusy, ako je vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B a hepatitídy C, a pre neobalený vírus hepatitídy A. Vykonané opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže mať vážne dôsledky u tehotných žien (infekcia plodu) a u jedincov, ktorých imunitný systém je oslabený alebo ktorí majú niektoré typy anémie (napr. kosáčiková anémia alebo hemolytická anémia).

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste zvažili očkovanie proti hepatitíde A a B, ak pravidelne / opakovane dostávate lieky s proteínom C získané z ľudskej plazmy.

Iné lieky a CEPROTIN

V súčasnosti nie sú známe žiadne interakcie s inými liekmi.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prejdete na liečbu liekmi proti zrážaniu krvi na vnútorné použitie (nazývanými perorálne antikoagulantmi), musíte pokračovať v liečbe liekom CEPROTIN až dovtedy, kým sa v krvi nedosiahne dostatočná a stála hladina perorálneho antikoagulantu.

CEPROTIN a jedlo a nápoje

Neaplikovateľné.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Váš lekár rozhodne, či možno počas tehotenstva a dojčenia použiť liek CEPROTIN.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CEPROTIN nemá žiadny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

CEPROTIN obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 22,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať CEPROTIN

CEPROTIN je určený na vnútrožilové podanie (infúziu do žily). Podajú vám ho pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so substitučnou liečbou s koagulačnými faktormi/inhibítormi v zdravotníckych zariadeniach, kde je možné sledovať aktivitu proteínu C. Dávkovanie sa bude líšiť v závislosti od vášho stavu a telesnej hmotnosti.

Dávkovanie

Veľkosť dávky, frekvencia podávania a dĺžka liečby závisí od závažnosti nedostatku proteínu C ako aj od vášho zdravotného stavu a od hladiny proteínu C vo Vašej plazme. Tieto faktory sa majú upraviť na základe klinickej účinnosti a laboratórnych stanovení.

Liečba akútnych epizód a krátkodobá profylaxia:

Na začiatku liečby treba dosiahnuť 100 % (1 IU/ml) aktivitu proteínu C a počas celej liečby treba udržať aktivitu proteínu C nad 25 %.

Na začiatku liečby sa má podať dávka 60 až 80 IU/kg. Váš lekár vám počas liečby odoberie niekoľko vzoriek krvi, aby sa zistilo, ako dlho zostáva proteín C vo Vašom tele.

Odporúča sa meranie aktivity proteínu C pomocou chromogénnych substrátov na stanovenie hladiny proteínu C vo Vašej plazme pred a počas liečby liekom CEPROTIN.

Dávkovanie sa má určiť na základe laboratórnych meraní aktivity proteínu C. V prípade akútnej trombózy sa tieto merania majú opakovať každých 6 hodín, pokiaľ nie je váš stav stabilizovaný, potom dvakrát denne a vždy tesne pred ďalšou injekciou. Má sa pamätať na to, že počas rozpadu proteínu C môže byť podstatne skrátený za určitých klinických podmienok, ako napr. akútna trombóza s purpura fulminans a nekróza kože.

Ak je odpoveď na injekciu lieku CEPROTIN uspokojivá, dávkovanie sa môže postupne znížiť na každých 12 hodín, aby bola zabezpečená spodná hodnota aktivity proteínu C > 25 %.

Ak dostávate preventívne proteín C, zvýšené spodné hodnoty môžu byť opodstatnené v situáciách zvýšeného rizika trombózy (napr. infekcia, trauma alebo chirurgický výkon).

Dlhodobá profylaxia:

V prípade dlhodobej profylaktickej liečby má byť dávka 45 až 60 IU/kg každých 12 hodín. Má sa vykonávať meranie aktivity proteínu C na zaistenie spodnej hodnoty 25 % alebo vyššej.

V zriedkavých prípadoch bola subkutánna infúzia 250 – 350 IU/kg schopná vyvolať terapeutické hladiny proteínu C v plazme u pacientov bez intravenózneho prístupu.

Informujte svojho lekára, ak trpíte poškodením obličiek a/alebo pečene. Váš lekár možno bude musieť patrične upraviť liečbu.

Kombinovaná liečba:

Ak prejdete na trvalú profylaktickú liečbu antikoagulantmi na vnútorné použitie, treba pokračovať so substitúciou proteínu C, až kým sa nedosiahne stála antikoagulácia (pozri „Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku CEPROTIN“.)

Na začiatku kombinovanej liečby antikoagulantmi (najmä antagonistami vitamínu K) s proteínom C sa má pred začatím antikoagulácie udržiavať stabilná úroveň aktivity proteínu C nad 0,25 IU/ml. Odporúča sa dôkladné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pri kombinácii koncentráту proteínu C a perorálnych antikoagulantov sa má hladina proteínu C udržiavať na spodnej hodnote 10 % alebo vyššej.

Ak ste rezistentný na aktivovaný proteín C (APC), čo predstavuje rizikový faktor pri tromboembólii a vyskytuje sa u 5% európskej populácie, váš lekár vám bude možno musieť upraviť liečbu.

Podávanie

Liek CEPROTIN vám podajú vnútrožilovo po rekonštitúcii prášku na injekčný roztok v sterilizovanej vode na injekciu. Vždy, keď dostanete dávku lieku CEPROTIN, sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa udržiaval záznam o použitých šaržách.

Pomocou sterilnej prenosovej ihly rozpustíte lyofilizovaný prášok lieku CEPROTIN na injekčný roztok dodaným rozpúšťadlom (sterilizovaná voda na injekciu). Jemne potraсте liekovkou, aby sa rozpustil všetok prášok.

Po rekonštitúcii sa roztok natiahne cez filtračnú ihlu do jednorazovej sterilnej striekačky. Ak použijete viacej injekčných liekoviek, na každú injekčnú liekovku treba použiť novú sterilnú filtračnú ihlu. Ak roztok obsahuje viditeľné nerozpustené častice, treba ho znehodnotiť.

Rekonštituovaný roztok treba okamžite podať vnútrožilovo.

Liek CEPROTIN sa má podávať maximálnou rýchlosťou 2 ml za minútu. u detí s telesnou hmotnosťou menšou ako 10 kg rýchlosť podávania nemá prekročiť rýchlosť 0,2 ml/kg/min.

Všetky nepoužité roztoky, prázdne injekčné liekovky, použité ihly a striekačky majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

Frekvencia podávania lieku a dĺžka liečby závisí od závažnosti vášho nedostatku proteínu C, na výsledkoch stanovenia hladín proteínu C vo Vašej plazme ako aj na lokalizácii a rozsahu trombózy.

V prípade akútnej trombózy môžete liek CEPROTIN dostávať každých 6 hodín. So znižujúcou sa tendenciou vytvárania trombu sa frekvencia podávania lieku môže znížiť.

Ak použijete viac lieku CEPROTIN, ako máte

Odporúča sa, aby ste dodržiavali veľkosť dávky a frekvenciu podávania odporúčanú Vaším lekárom. Ak aplikujete viac lieku CEPROTIN ako je odporúčané, čo najskôr o tom informujte svojho lekára.

Ak zabudnete použiť liek CEPROTIN

Neaplikovateľné.

Ak prestanete používať CEPROTIN

Neprestaňte používať CEPROTIN bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po podaní CEPROTINu môžete spozorovať niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- Tak ako pri každom lieku podávanom infúziou do žily, môžu sa vyskytnúť alergické reakcie zahŕňajúce závažné a potenciálne život ohrozujúce reakcie (anafylaxia). Musíte venovať pozornosť počiatočným prejavom alergických reakcií, ako sú páľivá a bodavá

- bolesť v okolí miesta podania injekcie, triaška, sčervenanie, vyrážky, žihľavkovité vyrážky, ťažkosti s dýchaním, nevoľnosť, bolesť hlavy, letargia, pokles krvného tlaku a tlak na prsiach.
- Počas klinických štúdií boli nasledujúce vedľajšie účinky pozorované zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 dávok podaných pacientom): svrbenie (pruritus), vyrážka a závrat.
 - V postmarketingových skúsenostiach boli počas liečby hlásené prípady nepokoja, nadmerného potenia, a bolesti a začervenania v mieste podania injekcie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CEPROTIN

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CEPROTIN obsahuje

Prášok:

- Liečivo je ľudský proteín C
- Ďalšie zložky sú ľudský albumín, dihydrát citrónanu sodného a chlorid sodný. Ako rozpúšťadlo je použitá sterilizovaná voda na injekciu.

Ako vyzerá CEPROTIN a obsah balenia

CEPROTIN sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to prášok alebo drobná hmota bielej alebo krémovej farby. Po rekonštitúcii je roztok bezfarebný až slabozltkastý a číry až slabozltkastý a v podstate bez viditeľných častíc.

Každé balenie obsahuje aj jednu prenosovú ihlu a jednu filtračnú ihlu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

Ireland

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

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

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
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 Ελλάς ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Písomná informácia pre používateľa

CEPROTIN 1 000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok ľudský proteín C

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je CEPROTIN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CEPROTIN
3. Ako používať CEPROTIN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CEPROTIN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CEPROTIN a na čo sa používa

CEPROTIN patrí do skupiny liekov nazývaných antitrombotiká. Tento liek obsahuje proteín C, prirodzenú bielkovinu, ktorá je tvorená v pečeni a prítomná vo Vašej krvi. Proteín C má významnú úlohu v prevencii nadmernej tvorby krvných zrazenín a preto slúži ako prevencia a/alebo liečba trombózy vnútri ciev.

CEPROTIN sa používa na liečbu a prevenciu trombotických a krvácajúcich kožných lézií (nazývaných purpura fulminans) u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C. CEPROTIN sa môže použiť aj na liečbu a prevenciu zriedkavej komplikácie spôsobenej liekom na zriedenie krvi (liekom proti zrážaniu krvi nazývaným kumarín), ktorá môže mať za následok vážnu kožnú léziu (nekrózu). CEPROTIN sa okrem toho môže použiť na liečbu krvných zrazenín (venózných trombotických udalostí).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete CEPROTIN

Nepoužívajte CEPROTIN

- ak ste alergický na ľudský proteín C alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) zahŕňajúcej myšiu bielkovinu alebo heparín.

V prípade život ohrozujúcich trombotických komplikácií sa váš lekár môže rozhodnúť o pokračovaní liečby liekom CEPROTIN.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať CEPROTIN, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Buďte zvlášť opatrný pri používaní lieku CEPROTIN keď sa u vás prejavia príznaky alergie. Príznaky alergie sú vyrážka, žihľavkovitá vyrážka, ťažkosti s dýchaním, nízky krvný tlak, tlak na prsiach a šok. Keď sa objavia takéto príznaky počas podávania lieku CEPROTIN, infúziu treba prerušiť. Takéto príznaky

môže vyvolať alergická reakcia na ktorúkoľvek zložku lieku, na myšiu bielkovinu alebo na heparín. Liek môže obsahovať stopy heparínu a/alebo myšej bielkoviny ako výsledok výrobného procesu. Ak sa objaví takáto reakcia, váš lekár rozhodne o najvhodnejšej liečbe.

Ak sa liek používa u pacientov s vážnym vrodeným nedostatkom proteínu C, môžu sa tvoriť protilátky, ktoré potláčajú proteín C, a tým znižujú účinok tohto lieku. V klinických štúdiách sa to však doteraz nepozorovalo.

Keď sú lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy, je potrebné dodržiavať určité opatrenia, aby sa zabránilo prenosu infekcií na pacientov. Zahŕňa to starostlivý výber darcov krvi a plazmy, aby sa zabezpečilo, že sú vylúčení tí, ktorí sú vystavení riziku prenášania infekcií, a testovanie každej darovanej krvi a zmiešanej plazmy so zameraním sa na známky vírusov/infekcií. Výrobcovia týchto liekov zahrnuli do procesu spracovania krvi alebo plazmy aj kroky na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie, keď sa podávajú lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo nové vírusy alebo iné typy infekcií.

Vykonané opatrenia sa považujú za efektívne pre obalené vírusy, ako je vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B a hepatitídy C, a pre neobalený vírus hepatitídy A. Vykonané opatrenia môžu mať obmedzenú účinnosť proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže mať vážne dôsledky u tehotných žien (infekcia plodu) a u jedincov, ktorých imunitný systém je oslabený alebo ktorí majú niektoré typy anémie (napr. kosáčiková anémia alebo hemolytická anémia).

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste zvažili očkovanie proti hepatitíde A a B, ak pravidelne / opakovane dostávate lieky s proteínom C získané z ľudskej plazmy.

Iné lieky a CEPROTIN

V súčasnosti nie sú známe žiadne interakcie s inými liekmi.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prejdete na liečbu liekmi proti zrážaniu krvi na vnútorné použitie (nazývanými perorálne antikoagulantmi), musíte pokračovať v liečbe liekom CEPROTIN až dovtedy, kým sa v krvi nedosiahne dostatočná a stála hladina perorálneho antikoagulantu.

CEPROTIN a jedlo a nápoje

Neaplikovateľné.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Váš lekár rozhodne, či možno počas tehotenstva a dojčenia použiť liek CEPROTIN.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CEPROTIN nemá žiadny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

CEPROTIN obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 44,9 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 2,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať CEPROTIN

CEPROTIN je určený na vnútrožilové podanie (infúziu do žily). Podajú vám ho pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so substitučnou liečbou s koagulačnými faktormi/inhibítormi v zdravotníckych zariadeniach, kde je možné sledovať aktivitu proteínu C. Dávkovanie sa bude líšiť v závislosti od vášho stavu a telesnej hmotnosti.

Dávkovanie

Veľkosť dávky, frekvencia podávania a dĺžka liečby závisí od závažnosti nedostatku proteínu C ako aj od vášho zdravotného stavu a od hladiny proteínu C vo Vašej plazme. Tieto faktory sa majú upraviť na základe klinickej účinnosti a laboratórnych stanovení.

Liečba akútnych epizód a krátkodobá profylaxia:

Na začiatku liečby treba dosiahnuť 100 % (1 IU/ml) aktivitu proteínu C a počas celej liečby treba udržať aktivitu proteínu C nad 25 %.

Na začiatku liečby sa má podať dávka 60 až 80 IU/kg. Váš lekár vám počas liečby odoberie niekoľko vzoriek krvi, aby sa zistilo, ako dlho zostáva proteín C vo Vašom tele.

Odporúča sa meranie aktivity proteínu C pomocou chromogénnych substrátov na stanovenie hladiny proteínu C vo Vašej plazme pred a počas liečby liekom CEPROTIN.

Dávkovanie sa má určiť na základe laboratórnych meraní aktivity proteínu C. V prípade akútnej trombózy sa tieto merania majú opakovať každých 6 hodín, pokiaľ nie je váš stav stabilizovaný, potom dvakrát denne a vždy tesne pred ďalšou injekciou. Má sa pamätať na to, že počas rozpadu proteínu C môže byť podstatne skrátený za určitých klinických podmienok, ako napr. akútna trombóza s purpura fulminans a nekróza kože.

Ak je odpoveď na injekciu lieku CEPROTIN uspokojivá, dávkovanie sa môže postupne znížiť na každých 12 hodín, aby bola zabezpečená spodná hodnota aktivity proteínu C > 25 %.

Ak dostávate preventívne proteín C, zvýšené spodné hodnoty môžu byť opodstatnené v situáciách zvýšeného rizika trombózy (napr. infekcia, trauma alebo chirurgický výkon).

Dlhodobá profylaxia:

V prípade dlhodobej profylaktickej liečby má byť dávka 45 až 60 IU/kg každých 12 hodín. Má sa vykonávať meranie aktivity proteínu C na zaistenie spodnej hodnoty 25 % alebo vyššej.

V zriedkavých prípadoch bola subkutánna infúzia 250 – 350 IU/kg schopná vyvolať terapeutické hladiny proteínu C v plazme u pacientov bez intravenózneho prístupu.

Informujte svojho lekára, ak trpíte poškodením obličiek a/alebo pečene. Váš lekár možno bude musieť patrične upraviť liečbu.

Kombinovaná liečba:

Ak prejdete na trvalú profylaktickú liečbu antikoagulantmi na vnútorné použitie, treba pokračovať so substitúciou proteínu C, až kým sa nedosiahne stála antikoagulácia (pozri „Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku CEPROTIN“.)

Na začiatku kombinovanej liečby antikoagulantmi (najmä antagonistami vitamínu K) s proteínom C sa má pred začatím antikoagulácie udržiavať stabilná úroveň aktivity proteínu C nad 0,25 IU/ml. Odporúča sa dôkladné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pri kombinácii koncentráту proteínu C a perorálnych antikoagulantov sa má hladina proteínu C udržiavať na spodnej hodnote 10 % alebo vyššej.

Ak ste rezistentný na aktivovaný proteín C (APC), čo predstavuje rizikový faktor pri tromboembólii a vyskytuje sa u 5% európskej populácie, váš lekár vám bude možno musieť upraviť liečbu.

Podávanie

Liek CEPROTIN vám podajú vnútrožilovo po rekonštitúcii prášku na injekčný roztok v sterilizovanej vode na injekciu. Vždy, keď dostanete dávku lieku CEPROTIN, sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa udržiaval záznam o použitých šaržách.

Pomocou sterilnej prenosovej ihly rozpustíte lyofilizovaný prášok lieku CEPROTIN na injekčný roztok dodaným rozpúšťadlom (sterilizovaná voda na injekciu). Jemne potrate liekovkou, aby sa rozpustil všetok prášok.

Po rekonštitúcii sa roztok natiahne cez filtračnú ihlu do jednorazovej sterilnej striekačky. Ak použijete viacej injekčných liekoviek, na každú injekčnú liekovku treba použiť novú sterilnú filtračnú ihlu. Ak roztok obsahuje viditeľné nerozpustené častice, treba ho znehodnotiť.

Rekonštituovaný roztok treba okamžite podať vnútrožilovo.

Liek CEPROTIN sa má podávať maximálnou rýchlosťou 2 ml za minútu. u detí s telesnou hmotnosťou menšou ako 10 kg rýchlosť podávania nemá prekročiť rýchlosť 0,2 ml/kg/min.

Všetky nepoužitú roztoky, prázdne injekčné liekovky, použité ihly a striekačky majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

Frekvencia podávania lieku a dĺžka liečby závisí od závažnosti vášho nedostatku proteínu C, na výsledkoch stanovenia hladín proteínu C vo Vašej plazme ako aj na lokalizácii a rozsahu trombózy.

V prípade akútnej trombózy môžete liek CEPROTIN dostávať každých 6 hodín. So znižujúcou sa tendenciou vytvárania trombu sa frekvencia podávania lieku môže znížiť.

Ak použijete viac lieku CEPROTIN, ako máte

Odporúča sa, aby ste dodržiavali veľkosť dávky a frekvenciu podávania odporúčanú Vaším lekárom. Ak aplikujete viac lieku CEPROTIN ako je odporúčané, čo najskôr o tom informujte svojho lekára.

Ak zabudnete použiť liek CEPROTIN

Neaplikovateľné.

Ak prestanete používať CEPROTIN

Neprestaňte používať CEPROTIN bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po podaní CEPROTINu môžete spozorovať niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- Tak ako pri každom lieku podávanom infúziou do žily, môžu sa vyskytnúť alergické reakcie zahŕňajúce závažné a potenciálne život ohrozujúce reakcie (anafylaxia). Musíte venovať pozornosť počiatočným prejavom alergických reakcií, ako sú páľivá a bodavá

- bolesť v okolí miesta podania injekcie, triaška, sčervenanie, vyrážky, žihľavkovité vyrážky, ťažkosti s dýchaním, nevoľnosť, bolesť hlavy, letargia, pokles krvného tlaku a tlak na prsiach.
- Počas klinických štúdií boli nasledujúce vedľajšie účinky pozorované zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1000 dávok podaných pacientom): svrbenie (pruritus), vyrážka a závrat.
 - V postmarketingových skúsenostiach boli počas liečby hlásené prípady nepokoja, nadmerného potenia, a bolesti a začervenania v mieste podania injekcie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CEPROTIN

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CEPROTIN obsahuje

Prášok:

- Liečivo je ľudský proteín C
- Ďalšie zložky sú ľudský albumín, dihydrát citrónanu sodného a chlorid sodný. Ako rozpúšťadlo je použitá sterilizovaná voda na injekciu.

Ako vyzerá CEPROTIN a obsah balenia

CEPROTIN sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to prášok alebo drobná hmota bielej alebo krémovej farby. Po rekonštitúcii je roztok bezfarebný až slabo žltkastý a číry až slabo opaleskujúci a v podstate bez viditeľných častíc.

Každé balenie obsahuje aj jednu prenosovú ihlu a jednu filtračnú ihlu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
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 Ελλάς ΑΕ
Τηλ.: +30 2106387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.