

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CEPROTIN 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Protein C iz človeške plazme, prečiščen z mišjimi monoklonskimi protitelesi. Zdravilo CEPROTIN 500 i.e.* je pripravljeno v obliki praška, ki vsebuje nominalno 500 i.e. humanega proteina C na vialo. Zdravilo, rekonstituirano s 5 ml sterilne vode za injekcije, vsebuje približno 100 i.e./ml humanega proteina C.

Jakost (i.e.) se določa z uporabo metode kromogenega substrata v skladu z mednarodnim standardom Svetovne zdravstvene organizacije (WHO).

*Ena i.e. (mednarodna enota) proteina C ustreza amidolitično merjeni aktivnosti proteina C v 1 ml normalne plazme.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 22,5 mg natrija na vialo.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Humani protein C, prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Liofiliziran bel ali krem prašek ali krhka trdna snov. Po rekonstituciji je pH raztopine med 6,7 in 7,3, njena osmolalnost pa je enaka ali večja od 240 mosmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CEPROTIN je indicirano za uporabo pri purpuri fulminans in kumarinski kožni nekrozi pri bolnikih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C. Zdravilo CEPROTIN je indicirano tudi za kratkotrajno profilakso pri bolnikih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C, če je izpolnjen eden ali več od naslednjih pogojev:

- če je nujen takojšen kirurški poseg ali invazivna terapija,
- pri uvedbi kumarinske terapije,
- če sama kumarinska terapija ne zadošča,
- če kumarinska terapija ni izvedljiva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom CEPROTIN moramo začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami iz nadomestne terapije s faktorji koagulacije ali njihovimi zaviralci, kjer je možno spremljanje aktivnosti proteina C.

Odmerjanje

Odmerek morate prilagoditi na podlagi laboratorijskih izvidov v vsakem posameznem primeru.

Na začetku morate doseči 100 % aktivnost proteina C in jo potem ohranjati nad 25 % ves čas zdravljenja.

Svetujemo, da bolniku date začetni odmerek od 60 do 80 i.e./kg za določanje deleža in razpolovne dobe zdravila. Priporočljivo je merjenje aktivnosti proteina C z uporabo kromogenih substratov za določanje bolnikove plazemske koncentracije proteina C pred in med zdravljenjem z zdravilom CEPROTIN.

Odmerek določite na podlagi laboratorijskih meritev aktivnosti proteina C. V primeru akutnega trombotičnega dogodka te meritve opravljajte na vsakih 6 ur, dokler stanje bolnika ne bo stabilno, potem pa dvakrat na dan in vedno tik pred naslednjim injiciranjem. Ne pozabite, da je razpolovna doba proteina C lahko močno skrajšana pri določenih kliničnih stanjih, npr. pri akutni trombozi s purpuro fulminans in kožno nekrozo.

Bolniki, zdravljeni v akutni fazi bolezni, imajo lahko precej manjše povečanje aktivnosti proteina C. Velik razpon individualnih odzivov kaže, da morate učinke zdravila CEPROTIN na parametre koagulacije redno preverjati.

Bolnike z ledvično in/ali jetrno okvaro je treba bolj skrbno spremljati. (glejte poglavje 4.4)

V redkih in izjemnih primerih so s subkutano infuzijo 250-350 i.e./kg dosegli terapevtske koncentracije proteina C v plazmi pri bolnikih brez intravenskega dostopa.

V primeru prehoda na stalno profilakso s peroralnimi antikoagulanti lahko prenehate z nadomeščanjem proteina C šele, ko dosežete stabilen antikoagulantni učinek (glejte poglavje 4.5). Bolj priporočljivo je, da peroralno antikoagulantno zdravljenje začnete z majhnim odmerkom, ki ga postopoma prilagajate, kot da uporabite standardni udarni odmerek.

Pri bolnikih, ki profilaktično prejemajo protein C, so lahko potrebne višje najnižje koncentracije v okoliščinah s povečanim tveganjem za trombozo (npr. okužbe, poškodbe ali kirurški poseg).

Pri bolnikih s **kombiniranim** hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C in z odpornostjo na aktiviran protein C (APC) so na voljo omejeni klinični podatki v podporo varnosti in učinkovitosti zdravila CEPROTIN.

Pediatrična populacija

Na podlagi omejenih kliničnih izkušenj pri otrocih ter poročil in študij, opravljenih pri 83 bolnikih, so smernice za odmerjanje zdravila pri odraslih bolnikih veljavne tudi za novorojenčke in druge pediatrične bolnike (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo CEPROTIN dajte bolniku z intravensko injekcijo po rekonstituciji praška za raztopino za injiciranje s sterilno vodo za injicije.

Zdravilo CEPROTIN injicirajte s hitrostjo največ 2 ml na minuto, razen pri otrocih s telesno maso < 10 kg, pri katerih hitrost injiciranja ne sme preseči 0,2 ml/kg/min.

Kot pri vseh intravenskih zdravilih, ki vsebujejo beljakovine, so možne alergijske preobčutljivostne reakcije. Zaradi možnosti pojava alergijskih simptomov, ki so akutni ali smrtno nevarni, morate zdravilo dati bolniku na mestu, kjer so na voljo sredstva za podporno terapijo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, mišje beljakovine ali heparin, razen pri nadzoru smrtno nevarnih trombotičnih zapletov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Ker ni mogoče izključiti tveganja za pojav alergijske preobčutljivostne reakcije, morate bolniku povedati za zgodnje znake preobčutljivostne reakcije, npr. izpuščaj, generalizirano urtikarijo, stiskanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzijo in anafilaksijo. Če se pojavijo ti simptomi, mora bolnik obvestiti zdravnika. Svetujemo takojšnjo prekinitev jemanja zdravila.

V primeru šoka upoštevajte veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka.

Ledvična in/ali jetrna okvara

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov z ledvično in/ali jetrno okvaro ni, zato je priporočljivo, da tovrstne bolnike bolj skrbno spremljate.

Zaviralci

Če zdravilo uporabljamo pri bolnikih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C, se lahko razvijejo protitelesa, ki zavirajo protein C.

Prenosljivi povzročitelji

Med standardne ukrepe za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, sodijo selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih darovanih enot in zbrane plazme na specifične markerje okužbe ter uporaba učinkovitih proizvodnih postopkov za inaktivacijo oz. odstranjevanje virusov. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ne moremo popolnoma izključiti možnosti za prenos povzročiteljev infekcijskih bolezni. To velja tudi za doslej še neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kakršni so HIV, HBV in HCV, ter proti virusu brez ovojnice HAV, lahko pa so omejene vrednosti proti virusom brez ovojnice, kakršen je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečih ženskah (okužba ploda) in pri posameznikih z imunsko pomanjkljivostjo ali povečano eritropoezo (npr. hemolitično anemijo).

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo pripravke s proteinom C, izdelane iz človeške plazme, po potrebi uvedite ustrezno cepljenje (proti hepatitisu A in B).

S heparinom inducirana trombocitopenija

Zdravilo CEPROTIN lahko vsebuje heparin v sledovih. Opisali so alergijske reakcije na heparin, ki so lahko povezane s hitrim upadom števila trombocitov (s heparinom inducirana trombocitopenija - [HIT]). Pri bolnikih s heparinsko trombocitopenijo se lahko pojavijo simptomi, kot so arterijska in venska tromboza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC), purpura, petehije in krvavitev iz prebavil (melena). Če sumite na heparinsko trombocitopenijo, morate takoj določiti število trombocitov in po potrebi ustaviti zdravljenje z zdravilom CEPROTIN. Diagnosticiranje heparinske trombocitopenije oteži dejstvo, da so ti simptomi lahko že prisotni v akutni fazi pri bolnikih s hudim

kongenitalnim pomanjkanjem proteina C. Bolniki s heparinsko trombocitopenijo se morajo v prihodnje izogibati uporabi zdravil, ki vsebujejo heparin.

Sočasna antikoagulantna terapija

V sklopu kliničnih izkušenj so opažali več krvavitvev. Za te krvavitve je bila lahko odgovorna sočasna antikoagulantna terapija (npr. s heparinom), vendar ni mogoče popolnoma izključiti možnosti, da je uporaba zdravila CEPROTIN dodatno prispevala k tem krvavitvam.

Natrij

To zdravilo vsebuje natrija 22,5 mg na vialo, kar je enako 1,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doslej niso znane nobene interakcije tega zdravila z drugimi zdravili.

Medsebojno delovanje z antagonistami vitamina K

Pri bolnikih, pri katerih začnemo zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami iz razreda antagonistov vitamina K (npr. varfarin), lahko nastopi prehodno hiperkoagulabilno stanje, preden postane viden zeleni antikoagulantni učinek. Ta prehodni učinek lahko razložimo z dejstvom, da ima protein C, ki je tudi od vitamina K odvisen plazemski protein, krajšo razpolovno dobo od večine proteinov, odvisnih od vitamina K (npr. II, IX in X). Zaradi tega v začetni fazi zdravljenja aktivnost proteina C zavremo hitreje kot aktivnost prokoagulantnih faktorjev. Pri prehodu na peroralne antikoagulate morate torej nadaljevati z nadomeščanjem proteina C, dokler ne dosežete stabilnega antikoagulantnega učinka. Čeprav se lahko med uvedbo peroralne antikoagulantne terapije pri kateremkoli bolniku pojavi varfarinska kožna nekroza, so še posebej ogroženi posamezniki s kongenitalnim pomanjkanjem proteina C (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Čeprav so zdravilo CEPROTIN že varno uporabljali pri zdravljenju nosečnic s pomanjkanjem proteina C, pa njegove varnosti v času nosečnosti pri ljudeh niso ugotavljali s kontroliranimi kliničnimi preskušnji. Poleg tega niso na voljo nobene informacije o izločanju proteina C v materino mleko, zato morate korist uporabe zdravila CEPROTIN v času nosečnosti ali dojenja pretehtati glede na tveganje za mater in otroka in smete zdravilo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Za informacije o okužbi s parvovirusom B19 glejte poglavje 4.4.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo CEPROTIN nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kot pri vsakem intravenskem zdravilu so mogoče preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Bolnike poučite o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere lahko sodijo angioedem, občutek pečenja ali zbadanja na mestu injiciranja zdravila, mrzlica, pordelost, izpuščaj, pruritus, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, slabost, nemir, tahikardija, stiskanje v prsih, mravljinca, bruhanje in piskanje v pljučih. Bolnikom svetujte, naj se v primeru pojava teh simptomov nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami z zdravilom CEPROTIN so pri 1 od 67 bolnikov, vključenih v te študije, poročali o skupaj 3 neresnih neželenih učinkih (ADR) (izpuščaj in pruritus (razvrščena kot preobčutljivost) ter omotica). Zdravilo CEPROTIN so bolnikom dali skupaj 6375-krat.

Pogostnosti so ovrednotili v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Porazdelitev s tem povezanih neželenih učinkov je bila naslednja:

| Organski sistem | Neželeni učinek | Prednostni izraz | Kategorija pogostnosti po infundiranju |
|---------------------------|-----------------|------------------|--|
| Bolezni imunskega sistema | preobčutljivost | izpuščaj | redki |
| | | pruritus | redki |
| Bolezni živčevja | omotica | omotica | redki |

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

V času trženja zdravila so bili sporočeni naslednji neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana:

Psihiatrične motnje: nemir

Bolezni kože in podkožja: hiperhidroza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: reakcija na mestu injiciranja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja zdravila CEPROTIN.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: skupina antitrombotikov; oznaka ATC: B01AD12

Mehanizem delovanja

Protein C je od vitamina K odvisen antikoagulantni glikoprotein, ki nastaja v jetrih. Na površini endotelija ga kompleks trombin/trombomodulin pretvori v aktiviran protein C (APC). APC je serinska proteaza z močnim antikoagulantnim učinkom, še posebej v prisotnosti kofaktorja, proteina S. APC učinkuje tako, da inaktivira aktivirane oblike faktorjev V in VIII, kar vodi do zmanjšanja tvorbe trombina. Za APC so tudi pokazali, da ima profibrinolitične učinke.

Z intravensko uporabo zdravila CEPROTIN dosežemo takojšnje, a začasno povečanje plazemske koncentracije proteina C. Pričakovati je, da bomo z nadomeščanjem proteina C pri bolnikih s pomanjkanjem proteina C nadzirali ali – pri profilaktični uporabi – preprečili trombotične zaplete.

Klinična učinkovitost in varnost

V analize učinkovitosti zdravila so vključili 12 ciklov kratkotrajne profilakse pred kirurškim posegom ali invazivno terapijo in 7 ciklov dolgoročne profilakse.

Formalne klinične študije niso bile opravljene ne pri pediatričnih bolnikih ne pri novorojenčkih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C, objavljenih pa je bilo več majhnih retrospektivnih in prospektivnih študij, v katerih so raziskovali druga področja klinične uporabe zdravila pri tej populaciji bolnikov. Indikacija je bila preprečevanje in zdravljenje purpure fulminans in trombotične bolezni, v študiji pa je sodelovalo skupaj 14 preiskovancev, starih od 2 dni do vključno celotnega obdobja adolescence.

Pediatrična populacija

Med druge izkušnje z uporabo zdravila CEPROTIN sodijo poročila o primerih in klinična študija pri skupaj 69 pediatričnih bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem proteina C. Študija je randomizirana, dvojno slepa s placebom kontrolirana študija za ugotavljanje odmerka zdravila za indikacijo pridobljenega pomanjkanja proteina C zaradi meningokokne sepse (IMAG 112). Poročila kažejo, da otroci in dojenčki dobro prenašajo zdravilo CEPROTIN.

Odmerki iz zgornjih študij, v katerih so zajeli 83 bolnikov, kažejo, da smernice za odmerjanje zdravila pri odraslih veljajo tudi za novorojenčke in za druge pediatrične bolnike.

V redkih in izjemnih primerih so s subkutano infuzijo 250-350 i.e./kg dosegli terapevtske koncentracije proteina C v plazmi pri bolnikih brez intravenskega dostopa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične podatke so ovrednotili pri 21 asimptomatskih bolnikih s homozigotnim ali dvojnimi heterozigotnim pomanjkanjem proteina. Plazemsko aktivnost proteina C so merili s kromogenim testom. Razpolovne dobe pri posameznikih so se gibale od 4,4 do 15,8 ur pri uporabi razdelčnega (t.j. kompartmentalnega) modela in od 4,9 do 14,7 pri uporabi nerazdelčnega. Postopno naraščajoči delež pri posameznikih se je gibal od 0,50 do 1,76 [(i.e./dl)/(i.e./kg)]. Bolniki so se bistveno razlikovali glede starosti, telesne mase in volumna plazme.

Pri bolnikih z akutno trombotično boleznijo sta lahko močno zmanjšana tako postopno povečevanje plazemske koncentracije proteina C kot razpolovna doba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Protein C v zdravilu CEPROTIN je normalna sestavina človeške plazme in deluje kot endogeni protein C, zato menimo, da niso potrebne eksperimentalne študije tumorogenih ali mutagenih učinkov, še posebej pri heterolognih vrstah.

Testiranje toksičnosti posameznih odmerkov je pokazalo, da celo večkratniki (10-kratnik) priporočenega odmerka za človeka na kg telesne mase nimajo toksičnih učinkov pri glodalcih.

Zdravilo CEPROTIN ni pokazalo nobenih mutagenih učinkov v opravljenem Amesovem testu.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih niso bile opravljene, ker so predhodne izkušnje s pripravki za strjevanje krvi pokazale, da je njihova uporabnost omejena. Zaradi razlike v proteinu C med živalsko vrsto prejemnika in človekom bi neizogibno prišlo do imunskega odziva z nastajanjem protiteles.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

humani albumin
trinatrijev citrat dihidrat
natrijev klorid

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Rekonstituirano raztopino morate porabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

500 i.e. in 1.000 i.e.: CEPROTIN prašek je pakiran v vialo iz nevtralnega stekla, bodisi hidrolitičnega tipa I (500 i.e.) ali hidrolitičnega tipa II (1.000 i.e.).
Vehikel je pakiran v vialo iz nevtralnega stekla hidrolitičnega tipa I. Vialo z zdravilom in vehiklom so zaprte z zamaški iz butilne gume.

Vsako pakiranje vsebuje tudi:

- eno pretočno iglo
- eno filtrsko iglo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Liofilizirano zdravilo CEPROTIN prašek za raztopino za injiciranje rekonstituirajte s priloženim vehiklom (sterilna voda za injekcije) z uporabo sterilne pretočne igle. Vialo nežno obračajte, dokler se ne raztopi ves prašek. Po rekonstituciji je raztopina brezbarvna do rahlo rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna in praktično ne vsebuje vidnih delcev.

Raztopino posesajte skozi sterilno filtrsko iglo v sterilno brizgo za enkratno uporabo. Za vsako vialo rekonstituiranega zdravila CEPROTIN morate uporabiti drugo neuporabljeno filtrsko iglo. Raztopino morate zavreči, če so v njej vidni delci.

Rekonstituirano raztopino dajte bolniku takoj, z intravensko injekcijo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/190/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. julija 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 16. julija 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

CEPROTIN 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Protein C iz človeške plazme, prečiščen z mišjimi monoklonskimi protitelesi. Zdravilo CEPROTIN 1.000 i.e.* je pripravljeno v obliki praška, ki vsebuje nominalno 1.000 i.e. humanega proteina C na vialo. Zdravilo, rekonstituirano z 10 ml sterilne vode za injekcije, vsebuje približno 100 i.e./ml humanega proteina C.

Jakost (i.e.) se določa z uporabo metode kromogenega substrata v skladu z mednarodnim standardom Svetovne zdravstvene organizacije (WHO).

*Ena i.e. (mednarodna enota) proteina C ustreza amidolitično merjeni aktivnosti proteina C v 1 ml normalne plazme.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 44,9 mg natrija na vialo.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Humani protein C, prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Liofiliziran bel ali krem prašek ali krhka trdna snov. Po rekonstituciji je pH raztopine med 6,7 in 7,3, njena osmolalnost pa je enaka ali večja od 240 mosmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CEPROTIN je indicirano za uporabo pri purpuri fulminans in kumarinski kožni nekrozi pri bolnikih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C. Zdravilo CEPROTIN je indicirano tudi za kratkotrajno profilakso pri bolnikih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C, če je izpolnjen eden ali več od naslednjih pogojev:

- če je nujen takojšen kirurški poseg ali invazivna terapija,
- pri uvedbi kumarinske terapije,
- če sama kumarinska terapija ne zadošča,
- če kumarinska terapija ni izvedljiva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom CEPROTIN moramo začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami iz nadomestne terapije s faktorji koagulacije ali njihovimi zaviralci, kjer je možno spremljanje aktivnosti proteina C.

Odmerjanje

Odmerek morate prilagoditi na podlagi laboratorijskih izvidov v vsakem posameznem primeru.

Na začetku morate doseči 100 % aktivnost proteina C in jo potem ohranjati nad 25 % ves čas zdravljenja.

Svetujemo, da bolniku date začetni odmerek od 60 do 80 i.e./kg za določanje deleža in razpolovne dobe zdravila. Priporočljivo je merjenje aktivnosti proteina C z uporabo kromogenih substratov za določanje bolnikove plazemske koncentracije proteina C pred in med zdravljenjem z zdravilom CEPROTIN.

Odmerek določite na podlagi laboratorijskih meritev aktivnosti proteina C. V primeru akutnega trombotičnega dogodka te meritve opravljajte na vsakih 6 ur, dokler stanje bolnika ne bo stabilno, potem pa dvakrat na dan in vedno tik pred naslednjim injiciranjem. Ne pozabite, da je razpolovna doba proteina C lahko močno skrajšana pri določenih kliničnih stanjih, npr. pri akutni trombozi s purpuro fulminans in kožno nekrozo.

Bolniki, zdravljeni v akutni fazi bolezni, imajo lahko precej manjše povečanje aktivnosti proteina C. Velik razpon individualnih odzivov kaže, da morate učinke zdravila CEPROTIN na parametre koagulacije redno preverjati.

Bolnike z ledvično in/ali jetrno okvaro je treba bolj skrbno spremljati. (glejte poglavje 4.4)

V redkih in izjemnih primerih so s subkutano infuzijo 250-350 i.e./kg dosegli terapevtske koncentracije proteina C v plazmi pri bolnikih brez intravenskega dostopa.

V primeru prehoda na stalno profilakso s peroralnimi antikoagulanti lahko prenehate z nadomeščanjem proteina C šele, ko dosežete stabilen antikoagulantni učinek (glejte poglavje 4.5). Boli priporočljivo je, da peroralno antikoagulantno zdravljenje začnete z majhnim odmerkom ki ga postopoma prilagajate, kot da uporabite standardni udarni odmerek.

Pri bolnikih, ki profilaktično prejemajo protein C, so lahko potrebne višje najnižje koncentracije v okoliščinah s povečanim tveganjem za trombozo (npr. okužbe, poškodbe ali kirurški poseg).

Pri bolnikih s **kombiniranim** hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C in z odpornostjo na aktiviran protein C (APC) so na voljo omejeni klinični podatki v podporo varnosti in učinkovitosti zdravila CEPROTIN.

Pediatrična populacija

Na podlagi omejenih kliničnih izkušenj pri otrocih ter poročil in študij, opravljenih pri 83 bolnikih, so smernice za odmerjanje zdravila pri odraslih bolnikih veljavne tudi za novorojenčke in druge pediatrične bolnike (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo CEPROTIN dajte bolniku z intravensko injekcijo po rekonstituciji praška za raztopino za injiciranje s sterilno vodo za injekcije.

Zdravilo CEPROTIN injicirajte s hitrostjo največ 2 ml na minuto, razen pri otrocih s telesno maso < 10 kg, pri katerih hitrost injiciranja ne sme preseči 0,2 ml/kg/min.

Kot pri vseh intravenskih zdravilih, ki vsebujejo beljakovine, so možne alergijske preobčutljivostne reakcije. Zaradi možnosti pojava alergijskih simptomov, ki so akutni ali smrtno nevarni, morate zdravilo dati bolniku na mestu, kjer so na voljo sredstva za podporno terapijo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, mišje beljakovine ali heparin, razen pri nadzoru smrtno nevarnih trombotičnih zapletov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Ker ni mogoče izključiti tveganja za pojav alergijske preobčutljivostne reakcije, morate bolniku povedati za zgodnje znake preobčutljivostne reakcije, npr. izpuščaj, generalizirano urtikarijo, stiskanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzijo in anafilaksijo. Če se pojavijo ti simptomi, mora bolnik obvestiti zdravnika. Svetujemo takojšnjo prekinitev jemanja zdravila.

V primeru šoka upoštevajte veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka.

Ledvična in/ali jetrna okvara

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov z ledvično in/ali jetrno okvaro ni, zato je priporočljivo, da tovrstne bolnike bolj skrbno spremljate.

Zaviralci

Če zdravilo uporabljamo pri bolnikih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C, se lahko razvijejo protitelesa, ki zavirajo protein C.

Prenosljivi povzročitelji

Med standardne ukrepe za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, sodijo selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih darovanih enot in zbrane plazme na specifične markerje okužbe ter uporaba učinkovitih proizvodnih postopkov za inaktivacijo oz. odstranjevanje virusov. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ne moremo popolnoma izključiti možnosti za prenos povzročiteljev infekcijskih bolezni. To velja tudi za doslej še neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kakršni so HIV, HBV in HCV, ter proti virusu brez ovojnice HAV, lahko pa so omejene vrednosti proti virusom brez ovojnice, kakršen je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečih ženskah (okužba ploda) in pri posameznikih z imunsko pomanjkljivostjo ali povečano eritropoezo (npr. hemolitično anemijo).

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo pripravke s proteinom C, izdelane iz človeške plazme, po potrebi uvedite ustrezno cepljenje (proti hepatitisu A in B).

S heparinom inducirana trombocitopenija

Zdravilo CEPROTIN lahko vsebuje heparin v sledovih. Opisali so alergijske reakcije na heparin, ki so lahko povezane s hitrim upadom števila trombocitov (s heparinom inducirana trombocitopenija, [HIT]). Pri bolnikih s heparinsko trombocitopenijo se lahko pojavijo simptomi, kot so arterijska in venska tromboza, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC), purpura, petehije in krvavitev iz prebavil (melena). Če sumite na heparinsko trombocitopenijo, morate takoj določiti število trombocitov in po potrebi ustaviti zdravljenje z zdravilom CEPROTIN. Diagnosticiranje heparinske

trombocitopenije oteži dejstvo, da so ti simptomi lahko že prisotni v akutni fazi pri bolnikih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C. Bolniki s heparinsko trombocitopenijo se morajo v prihodnje izogibati uporabi zdravil, ki vsebujejo heparin.

Sočasna antikoagulantna terapija

V sklopu kliničnih izkušenj so opazili več krvavitvev. Za te krvavitve je bila lahko odgovorna sočasna antikoagulantna terapija (npr. s heparinom), vendar ni mogoče popolnoma izključiti možnosti, da je uporaba zdravila CEPROTIN dodatno prispevala k tem krvavitvam.

Natrij

To zdravilo vsebuje natrija 44,9 mg na vialo, kar je enako 2,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Doslej niso znane nobene interakcije tega zdravila z drugimi zdravili.

Medsebojno delovanje z antagonistami vitamina K

Pri bolnikih, pri katerih začnemo zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami iz razreda antagonistov vitamina K (npr. varfarin), lahko nastopi prehodno hiperkoagulabilno stanje, preden postane viden zeleni antikoagulantni učinek. Ta prehodni učinek lahko razložimo z dejstvom, da ima protein C, ki je tudi od vitamina K odvisen plazemski protein, krajšo razpolovno dobo od večine proteinov, odvisnih od vitamina K (npr. II, IX in X). Zaradi tega v začetni fazi zdravljenja aktivnost proteina C zavremo hitreje kot aktivnosti prokoagulantnih faktorjev. Pri prehodu na peroralne antikoagulate morate torej nadaljevati z nadomeščanjem proteina C, dokler ne dosežete stabilnega antikoagulantnega učinka. Čeprav se lahko med uvedbo peroralne antikoagulantne terapije pri kateremkoli bolniku pojavi varfarinska kožna nekroza, so še posebej ogroženi posamezniki s kongenitalnim pomanjkanjem proteina C (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Čeprav so zdravilo CEPROTIN že varno uporabljali pri zdravljenju nosečnic s pomanjkanjem proteina C, pa njegove varnosti v času nosečnosti pri ljudeh niso ugotavljali s kontroliranimi kliničnimi preskušnji. Poleg tega niso na voljo nobene informacije o izločanju proteina C v materino mleko, zato morate korist uporabe zdravila CEPROTIN v času nosečnosti ali dojenja pretehtati glede na tveganje za mater in otroka in smete zdravilo uporabljati le, če je nujno potrebno.

Za informacije o okužbi s parvovirusom B19 glejte poglavje 4.4.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo CEPROTIN nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kot pri vsakem intravenskem zdravilu so mogoče preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Bolnike poučite o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere lahko sodijo angioedem, občutek pečenja ali zbadanja na mestu injiciranja zdravila, mrzlica, pordelost, izpuščaji, pruritus, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, slabost, nemir, tahikardija, stiskanje v prsni, mravljinca, bruhanje in piskanje v pljučih. Bolnikom svetujte, naj se v primeru pojave teh simptomov nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami z zdravilom CEPROTIN so pri 1 od 67 bolnikov, vključenih v te študije, poročali o skupaj 3 neresnih neželenih učinkih (ADR) (izpuščaj in pruritus (razvrščena kot preobčutljivost) ter omotica). Zdravilo CEPROTIN so bolnikom dali skupaj 6375-krat. Pogostnosti so ovrednotili v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Porazdelitev s tem povezanih neželenih učinkov je bila naslednja:

| Organski sistem | Neželeni učinek | Prednostni izraz | Kategorija pogostnosti po infundiranju |
|---------------------------|-----------------|------------------|--|
| Bolezni imunskega sistema | preobčutljivost | izpuščaj | redki |
| | | pruritus | redki |
| Bolezni živčevja | omotica | omotica | redki |

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

V času trženja zdravila so bili sporočeni naslednji neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana:

Psihiatrične motnje: nemir

Bolezni kože in podkožja: hiperhidroza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: reakcija na mestu injiciranja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja zdravila CEPROTIN.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: skupina antitrombotikov; oznaka ATC: B01AD12

Mehanizem delovanja

Protein C je od vitamina K odvisen antikoagulantni glikoprotein, ki nastaja v jetrih. Na površini endotelija ga kompleks trombin/trombomodulin pretvori v aktiviran protein C (APC). APC je serinska proteaza z močnim antikoagulantnim učinkom, še posebej v prisotnosti kofaktorja, proteina S. APC učinkuje tako, da inaktivira aktivirane oblike faktorjev V in VIII, kar vodi do zmanjšanja tvorbe trombina. Za APC so tudi pokazali, da ima profibrinolitične učinke.

Z intravensko uporabo zdravila CEPROTIN dosežemo takojšnje, a začasno povečanje plazemske koncentracije proteina C. Pričakovati je, da bomo z nadomeščanjem proteina C pri bolnikih s pomanjkanjem proteina C lahko nadzirali ali – pri profilaktični uporabi – preprečili trombotične zaplete.

Klinična učinkovitost in varnost

V analize učinkovitosti zdravila so vključili 12 ciklov kratkotrajne profilakse pred kirurškim posegom ali invazivno terapijo in 7 ciklov dolgoročne profilakse.

Formalne klinične študije niso bile opravljene ne pri pediatričnih bolnikih ne pri novorojenčkih s hudim kongenitalnim pomanjkanjem proteina C, objavljenih pa je bilo več majhnih retrospektivnih in prospektivnih študij, v katerih so raziskovali druga področja klinične uporabe zdravila pri tej populaciji bolnikov. Indikacija je bila preprečevanje in zdravljenje purpure fulminans in trombotične bolezni, v študiji pa je sodelovalo skupaj 14 preiskovancev, starih od 2 dni do vključno celotnega obdobja adolescence.

Pediatrična populacija

Med druge izkušnje z uporabo zdravila CEPROTIN sodijo poročila o primerih in klinična študija pri skupaj 69 pediatričnih bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem proteina C. Študija je randomizirana, dvojno slepa s placebom kontrolirana študija za ugotavljanje odmerka zdravila za indikacijo pridobljenega pomanjkanja proteina C zaradi meningokokne sepse (IMAG 112). Poročila kažejo, da otroci in dojenčki dobro prenašajo zdravilo CEPROTIN.

Odmerki iz zgornjih študij, v katerih so zajeli 83 bolnikov, kažejo, da smernice za odmerjanje zdravila pri odraslih veljajo tudi za novorojenčke in za druge pediatrične bolnike.

V redkih in izjemnih primerih so s subkutano infuzijo 250-350 i.e./kg dosegli terapevtske koncentracije proteina C v plazmi pri bolnikih brez intravenskega dostopa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične podatke so ovrednotili pri 21 asimptomatskih bolnikih s homozigotnim ali dvojnimi heterozigotnim pomanjkanjem proteina. Plazemsko aktivnost proteina C so merili s kromogenim testom. Razpolovne dobe pri posameznikih so se gibale od 4,4 do 15,8 ur pri uporabi razdelčnega (t.j. kompartmentalnega) modela in od 4,9 do 14,7 pri uporabi nerazdelčnega. Postopno naraščajoči delež pri posameznikih se je gibal od 0,50 do 1,76 [(i.e./dl)/(i.e./kg)]. Bolniki so se bistveno razlikovali glede starosti, telesne mase in volumna plazme.

Pri bolnikih z akutno trombotično boleznijo sta lahko močno zmanjšana tako postopno povečevanje plazemske koncentracije proteina C kot razpolovna doba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Protein C v zdravilu CEPROTIN je normalna sestavina človeške plazme in deluje kot endogeni protein C, zato menimo, da niso potrebne eksperimentalne študije tumorogenih ali mutagenih učinkov, še posebej pri heterolognih vrstah.

Testiranje toksičnosti posameznih odmerkov je pokazalo, da celo večkratniki (10-kratnik) priporočenega odmerka za človeka na kg telesne mase nimajo toksičnih učinkov pri glodalcih.

Zdravilo CEPROTIN ni pokazalo nobenih mutagenih učinkov v opravljenem Amesovem testu.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih niso bile opravljene, ker so predhodne izkušnje s pripravki za strjevanje krvi pokazale, da je njihova uporabnost omejena. Zaradi razlike v proteinu C med živalsko vrsto prejemnika in človekom bi neizogibno prišlo do imunskega odziva z nastajanjem protiteles.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

humani albumin
trinatrijev citrat dihidrat
natrijev klorid

Vehikel

sterilna voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Rekonstituirano raztopino morate porabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

500 i.e. in 1.000 i.e.: CEPROTIN prašek je pakiran v vialo iz nevtralnega stekla, bodisi hidrolitičnega tipa I (500 i.e.) ali hidrolitičnega tipa II (1.000 i.e.).
Vehikel je pakiran v vialo iz nevtralnega stekla hidrolitičnega tipa I. Vialo z zdravilom in vehiklom so zaprte z zamaški iz butilne gume.

Vsako pakiranje vsebuje tudi:

- eno pretočno iglo
- eno filtrsko iglo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Liofilizirano zdravilo CEPROTIN prašek za raztopino za injiciranje rekonstituirajte s priloženim vehiklom (sterilna voda za injekcije) z uporabo sterilne pretočne igle. Vialo nežno obračajte, dokler se ne raztopi ves prašek. Po rekonstituciji je raztopina brezbarvna do rahlo rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna in praktično ne vsebuje vidnih delcev.

Raztopino posesajte skozi sterilno filtrsko iglo v sterilno brizgo za enkratno uporabo. Za vsako vialo rekonstituiranega zdravila CEPROTIN morate uporabiti drugo neuporabljeno filtrsko iglo. Raztopino morate zavreči, če so v njej vidni delci.

Rekonstituirano raztopino dajte bolniku takoj, z intravensko injekcijo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/190/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. julija 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 16. julija 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

Baxter AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

Baxter AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **Uradna sprostitvev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA**

1. IME zdravila

CEPROTIN 500 i.e.
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
humani protein C

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 i.e. na ml humanega proteina C po rekonstituciji v skladu z navodili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Humani albumin, trinatrijev citrat dihidrat in natrijev klorid

4. Farmaceutska OBLIKA IN VSEBINA

Vsebina:
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ena pretočna igla in ena filtrska igla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE zdravila

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI zdravila

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Vienna
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/190/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ceprotin 500

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CEPROTIN 500 i.e.
prašek za raztopino za injiciranje
humani protein C
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI zdravila

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Ena viala vsebuje 100 i.e. na ml humanega proteina C po rekonstituciji v skladu z navodili.

6. DRUGI PODATKI

VODA ZA INJEKCIJE

5 ml sterilne vode za injekcije

DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA**

1. IME zdravila

CEPROTIN 1.000 i.e.
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
humani protein C

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 i.e. na ml humanega proteina C po rekonstituciji v skladu z navodili.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Humani albumin, trinatrijev citrat dihidrat in natrijev klorid

4. FarmaceVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vsebina:
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
ena pretočna igla in ena filtrska igla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE zdravila

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI zdravila

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/190/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ceprotin 1.000

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CEPROTIN 1.000 i.e.
prašek za raztopino za injiciranje
humani protein C
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI zdravila

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Ena viala vsebuje 100 i.e. na ml humanega proteina C po rekonstituciji v skladu z navodili.

6. DRUGI PODATKI

VODA ZA INJEKCIJE

10 ml sterilne vode za injekcije

DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CEPROTIN 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje humani protein C

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CEPROTIN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CEPROTIN
3. Kako uporabljati zdravilo CEPROTIN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CEPROTIN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CEPROTIN in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CEPROTIN sodi v skupino zdravil, imenovanih antitrombotiki. To zdravilo vsebuje protein C, naravni protein, ki nastaja v jetrih in je prisoten tudi v krvi. Protein C ima poglavitno vlogo pri preprečevanju prekomernega nastajanja krvnih strdkov in tako preprečuje in/ali zdravi trombozo žilja.

Zdravilo CEPROTIN se uporablja pri zdravljenju in preprečevanju trombotičnih in hemoragičnih kožnih lezij (imenovanih purpura fulminans) pri bolnikih s hudim prirojenim pomanjkanjem proteina C. Poleg tega lahko zdravilo CEPROTIN uporabljamo za zdravljenje redkega zapleta pri uporabi zdravila za redčenje krvi (antikoagulantna, imenovanega kumarin), ki lahko povzroči hudo poškodbo kože (nekrozo).

Zdravilo CEPROTIN se poleg tega uporablja tudi za preprečevanje tromboze pri bolnikih s hudim prirojenim pomanjkanjem proteina C, če je izpolnjen eden ali več od naslednjih pogojev:

- če je nujen takojšen kirurški poseg ali invazivna terapija,
- pri uvedbi kumarinske terapije (antikoagulantnega zdravila, imenovanega kumarin),
- če sama kumarinska terapija ne zadošča,
- če kumarinska terapija ni izvedljiva.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CEPROTIN

Ne uporabljajte zdravila CEPROTIN

- če ste alergični na (preobčutljivi za) humani protein C ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6), vključno z mišjimi beljakovinami ali heparinom.

V primeru smrtno nevarnih trombotičnih zapletov se bo lahko vaš zdravnik kljub temu odločil, da nadaljuje z zdravljenjem z zdravilom CEPROTIN.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila CEPROTIN se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Bodite posebno pozorni pri prejemanju zdravila CEPROTIN, če se pojavijo simptomi alergije. Simptomi alergije vključujejo izpuščaj, koprivnico, težave z dihanjem, nizek krvni tlak, stiskanje v prsih in šok. Če se takšni simptomi pojavijo med prejemanjem zdravila CEPROTIN, je treba injiciranje ustaviti. Ti simptomi lahko pomenijo alergijsko reakcijo na katero od sestavin zdravila, mišje beljakovine ali heparin. Zdravilo lahko vsebuje sledove heparina in/ali mišjih beljakovin kot posledica procesa izdelave. Če tovrstna reakcija nastopi, bo vaš zdravnik določil najprimernejše zdravljenje za vas.

Če se zdravilo uporablja pri bolnikih s hudim prirojenim pomanjkanjem proteina C, lahko pride do nastanka zaviralnih protiteles proti proteinu C. Ta lahko zavirajo protein C in tako zmanjšajo učinek zdravila, vendar tega učinka še niso opažali v dosedanjih kliničnih študijah.

Pri izdelovanju zdravil iz človeške krvi ali plazme uvedemo določene ukrepe za preprečevanje prenosa okužb na bolnike. Mednje sodita tudi skrbna selekcija darovalcev krvi in plazme, da bi zagotovo izključili darovalce s tveganjem za prenos okužbe, in testiranje vsake darovane enote ter zbrane plazme na znake prisotnosti virusov ali okužb. Izdelovalci teh zdravil v predelavo krvi ali plazme tudi vključijo postopke, s katerimi lahko inaktivirajo ali odstranjujejo viruse. Kljub tem ukrepom pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ne moremo popolnoma izključiti možnosti za prenos okužbe. To velja tudi za vse morebitne neznane ali porajajoče se viruse ali druge vrste okužb.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kakršni so virus imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV), virus hepatitisa B in virus hepatitisa C, ter proti virusu hepatitisa A, ki je brez ovojnice, lahko pa so omejene vrednosti proti virusom brez ovojnice, kakršen je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečih ženskah (okužba ploda) in pri posameznikih z oslabiljenim imunskim sistemom ali z nekaterimi vrstami anemij (npr. bolezen srpastih celic ali hemolitično anemijo).

Vaš zdravnik vam bo lahko priporočil, da se odločite za cepljenje proti hepatitisu A in B, če redno ali večkrat prejimate pripravke s proteinom C, izdelane iz človeške plazme.

Druga zdravila in zdravilo CEPROTIN

Doslej ni znano nobeno medsebojno delovanje tega zdravila z drugimi zdravili. Kljub temu obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Pri prehodu na zdravljenje s peroralnimi antikoagulanti se mora zdravljenje z zdravilom CEPROTIN nadaljevati, dokler ne bo koncentracija peroralnega antikoagulant v krvi ustrezna in stabilna.

Zdravilo CEPROTIN skupaj s hrano in pijačo

Navedba smiselno ni potrebna.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik se bo odločil, ali lahko uporabljate zdravilo CEPROTIN v času nosečnosti in dojenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

CEPROTIN nima nikakršnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Ceprotin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 22,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 1,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo CEPROTIN

Zdravilo CEPROTIN je namenjeno za intravensko uporabo (infundiranje v veno). Prejeli ga boste pod strogim nadzorom zdravnika z izkušnjami iz nadomestne terapije s faktorji ali zaviralci koagulacije, če bo mogoče spremljanje aktivnosti proteina C. Odmerjanje zdravila bo odvisno od vašega stanja in telesne mase.

Odmerjanje

Odmerek, pogostnost uporabe in trajanje zdravljenja so odvisni od stopnje pomanjkanja proteina C, vašega kliničnega stanja ter vaše plazemske koncentracije proteina C. V skladu s klinično učinkovitostjo in laboratorijskimi izvidi jih moramo ustrezno prilagajati.

Na začetku je treba doseči 100 % aktivnost proteina C in jo potem ohranjati nad 25 % ves čas zdravljenja.

Bolnik mora prejeti začetni odmerek od 60 do 80 i.e./kg. Zdravnik bo med zdravljenjem odvzel več vzorcev krvi, da ugotovi, kako dolgo protein C ostane v telesu.

Priporočljivo je merjenje aktivnosti proteina C z uporabo kromogenih substratov za določanje plazemske koncentracije proteina C pred in med zdravljenjem z zdravilom CEPROTIN.

Odmerjanje je treba določiti na podlagi laboratorijskih meritev aktivnosti proteina C. V primeru akutnega trombotičnega dogodka je treba te meritve opravljati na vsakih 6 ur, dokler stanje bolnika ni stabilno, potem pa dvakrat na dan in vedno tik pred naslednjo injekcijo. Ne smemo pozabiti, da je razpolovna doba proteina C lahko močno skrajšana pri določenih kliničnih stanjih, npr. pri akutni trombozi s purpuro fulminans in kožno nekrozo.

Če imate ledvično in/ali jetrno bolezen, to povejte svojemu zdravniku, ker vam bo morda moral ustrezno prilagoditi zdravljenje.

Če bo pri vas opravljen prehod na stalno profilakso s peroralnimi antikoagulanti, lahko prenehamo z nadomeščanjem proteina C šele, ko dosežemo stabilno antikoagulacijo (glejte "Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila CEPROTIN").

Če protein C prejimate profilaktično, so lahko potrebne višje najnižje koncentracije v okoliščinah s povečanim tveganjem za trombozo (npr. okužbe, poškodbe ali kirurški poseg).

V primeru, da je bolnik odporen na aktiviran protein C (APC), ki je dejavnik tveganja za nastanek trombembolij, prisoten pri do 5 % populacije v Evropi, bo vaš zdravnik morda moral ustrezno prilagoditi zdravljenje.

Način uporabe

Zdravilo CEPROTIN boste prejeli z intravensko injekcijo po rekonstituciji praška za raztopino za injiciranje s sterilno vodo za injekcije. Močno priporočamo, da vsakič, ko prejmete odmerek zdravila Ceprotin, zabeležijo ime in številko serije zdravila za vodenje evidence uporabljenih serij.

Liofilizirano zdravilo CEPROTIN prašek za raztopino za injiciranje rekonstituiramo s priloženim vehiklom (sterilna voda za injekcije) z uporabo sterilne pretočne igle. Vialo nežno obračamo, dokler se ne raztopi ves prašek.

Po rekonstituciji raztopino posesamo skozi sterilno filtrsko iglo v razpoložljivo sterilno brizgo. Za vsako vialo rekonstituiranega zdravila CEPROTIN moramo uporabiti drugo neuporabljeno filtrsko iglo. Raztopino moramo zavreči, če so v njej vidni delci.

Rekonstituirano raztopino damo bolniku takoj, z intravensko injekcijo.

Zdravilo CEPROTIN smemo injicirati s hitrostjo največ 2 ml na minuto. Pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg hitrost injiciranja zdravila ne sme preseči 0,2 ml/kg/min.

Vso neuporabljeno raztopino, prazne vialo in uporabljene igle ter brizge, moramo ustrezno zavreči.

Pogostnost in trajanje zdravljenja sta odvisna od stopnje pomanjkanja proteina C, izvidov določanja koncentracije proteina C v plazmi ter mesta in obsega tromboze.

V primeru akutne tromboze lahko prejmete zdravilo CEPROTIN na vsakih 6 ur. Z upadanjem nagnjenosti k nastanku krvnega strdka lahko zmanjšamo pogostnost dajanja zdravila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila CEPROTIN, kot bi smeli

Priporočamo, da upoštevate velikost odmerka in pogostnost uporabe, ki jo je priporočil vaš zdravnik. V primeru, da ste prejeli več zdravila CEPROTIN, kot je priporočeno, o tem čimprej obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CEPROTIN

Navedba smiselno ni potrebna.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo CEPROTIN

Ne prenehajte uporabljati zdravilo CEPROTIN, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po prejemu zdravila CEPROTIN boste morda opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- Kot pri vseh zdravilih, ki jih dajemo z infuzijo v veno, so možne alergijske reakcije, vključno s hudimi in potencialno celo življenjsko nevarnimi (anafilaktičnimi) reakcijami. Prepoznati morate zgodnje znake alergijskih reakcij, kot so pekoč občutek in zbadanje na mestu injiciranja, mrzlica, pordelost, izpuščaj, koprivnica, težave z dihanjem, slabost, glavobol, letargija, nizek krvni tlak in stiskanje v prsih.
- Naslednje neželene učinke so redko opazili med kliničnimi študijami (manj kot 1 primer na 10.000 dajanj zdravila bolnikom): srbenje (pruritus), izpuščaj in omotica.
- V času trženja zdravila so v poteku zdravljenja poročali o nemiru, prekomernem potenju ter bolečinah in pordelosti na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CEPROTIN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano raztopino morate porabiti takoj.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CEPROTIN

Prašek:

- Zdravilna učinkovina je humani protein C.
- Pomožne snovi so humani albumin, trinatrijev citrat dihidrat in natrijev klorid. Kot vehikel je uporabljena sterilna voda za injekcije.

Izgled zdravila CEPROTIN in vsebina pakiranja

Zdravilo CEPROTIN je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje in je bel ali krem prašek ali krhka trdna snov. Po rekonstituciji je raztopina brezbarvna do rahlo rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna ter praktično ne vsebuje vidnih delcev.

Vsako pakiranje vsebuje tudi eno pretočno iglo in eno filtrsko iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija
Tel.: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Izdelovalec:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

BAXTER AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Navodilo za uporabo

CEPROTIN 1.000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje humani protein C

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CEPROTIN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CEPROTIN
3. Kako uporabljati zdravilo CEPROTIN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CEPROTIN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CEPROTIN in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CEPROTIN sodi v skupino zdravil, imenovanih antitrombotiki. To zdravilo vsebuje protein C, naravni protein, ki nastaja v jetrih in je prisoten tudi v krvi. Protein C ima poglavitno vlogo pri preprečevanju prekomernega nastajanja krvnih strdkov in tako preprečuje in/ali zdravi trombozo žilja.

Zdravilo CEPROTIN se uporablja pri zdravljenju in preprečevanju trombotičnih in hemoragičnih kožnih lezij (imenovanih purpura fulminans) pri bolnikih s hudim prirojenim pomanjkanjem proteina C. Poleg tega lahko zdravilo CEPROTIN uporabljamo za zdravljenje redkega zapleta pri uporabi zdravila za redčenje krvi (antikoagulantna, imenovanega kumarin), ki lahko povzroči hudo poškodbo kože (nekrozo).

Zdravilo CEPROTIN se poleg tega uporablja tudi za preprečevanje tromboze pri bolnikih s hudim prirojenim pomanjkanjem proteina C, če je izpolnjen eden ali več od naslednjih pogojev:

- če je nujen takojšen kirurški poseg ali invazivna terapija,
- pri uvedbi kumarinske terapije (antikoagulantnega zdravila, imenovanega kumarin),
- če sama kumarinska ne zadošča,
- če kumarinska terapija ni izvedljiva.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CEPROTIN

Ne uporabljajte zdravila CEPROTIN

- če ste alergični na (preobčutljivi za) humani protein C ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6), vključno z mišjimi beljakovinami ali heparinom.

V primeru smrtno nevarnih trombotičnih zapletov se bo lahko vaš zdravnik kljub temu odločil, da nadaljuje z zdravljenjem z zdravilom CEPROTIN.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila CEPROTIN se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Bodite posebno pozorni pri prejetju zdravila CEPROTIN, če se pojavijo simptomi alergije. Simptomi alergije vključujejo izpuščaj, koprivnico, težave z dihanjem, nizek krvni tlak, stiskanje v prsih in šok. Če se takšni simptomi pojavijo med prejetjem zdravila CEPROTIN, je treba injiciranje ustaviti. Ti simptomi lahko pomenijo alergijsko reakcijo na katero od sestavin zdravila, mišje beljakovine ali heparin. Zdravilo lahko vsebuje sledove heparina in/ali mišjih beljakovin kot posledica procesa izdelave. Če tovrstna reakcija nastopi, bo vaš zdravnik določil najprimernejše zdravljenje za vas.

Če se zdravilo uporablja pri bolnikih s hudim prirojenim pomanjkanjem proteina C, lahko pride do nastanka zaviralnih protiteles proti proteinu C. Ta lahko zavirajo protein C in tako zmanjšajo učinek zdravila, vendar tega učinka še niso opazili v dosedanjih kliničnih študijah.

Pri izdelovanju zdravil iz človeške krvi ali plazme uvedemo določene ukrepe za preprečevanje prenosa okužb na bolnike. Mednje sodita tudi skrbna selekcija darovalcev krvi in plazme, da bi zagotovo izključili darovalce s tveganjem za prenos okužbe, in testiranje vsake darovane enote ter zbrane plazme na znake prisotnosti virusov ali okužb. Izdelovalci teh zdravil v predelavo krvi ali plazme tudi vključijo postopke, s katerimi lahko inaktivirajo ali odstranjujejo viruse. Kljub tem ukrepom pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ne moremo popolnoma izključiti možnosti za prenos okužbe. To velja tudi za vse morebitne neznane ali porajajoče se viruse ali druge vrste okužb.

Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kakršni so virus imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV), virus hepatitisa B in virus hepatitisa C, ter proti virusu hepatitisa A, ki je brez ovojnice, lahko pa so omejene vrednosti proti virusom brez ovojnice, kakršen je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečih ženskah (okužba ploda) in pri posameznikih z oslabiljenim imunskim sistemom ali z nekaterimi vrstami anemij (npr. bolezen srpastih celic ali hemolitično anemijo).

Vaš zdravnik vam bo lahko priporočil, da se odločite za cepljenje proti hepatitisu A in B, če redno ali večkrat prejimate pripravke s proteinom C, izdelane iz človeške plazme.

Druga zdravila in zdravilo CEPROTIN

Doslej ni znano nobeno medsebojno delovanje tega zdravila z drugimi zdravili. Kljub temu obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Pri prehodu na zdravljenje s peroralnimi antikoagulanti se mora zdravljenje z zdravilom CEPROTIN nadaljevati, dokler ne bo koncentracija peroralnega antikoagulant v krvi ustrezna in stabilna.

Zdravilo CEPROTIN skupaj s hrano in pijačo

Navedba smiselno ni potrebna.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik se bo odločil, ali lahko uporabljate zdravilo CEPROTIN v času nosečnosti in dojenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

CEPROTIN nima nikakršnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Ceprotin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 44,9 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 2,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo CEPROTIN

Zdravilo CEPROTIN je namenjeno za intravensko uporabo (infundiranje v veno). Prejeli ga boste pod strogim nadzorom zdravnika z izkušnjami iz nadomestne terapije s faktorji ali zaviralci koagulacije, če bo mogoče spremljanje aktivnosti proteina C. Odmerjanje zdravila bo odvisno od vašega stanja in telesne mase.

Odmerjanje

Odmerek, pogostnost uporabe in trajanje zdravljenja so odvisni od stopnje pomanjkanja proteina C vašega kliničnega stanja ter vaše plazemske koncentracije proteina C. V skladu s klinično učinkovitostjo in laboratorijskimi izvidi jih moramo ustrezno prilagajati.

Na začetku je treba doseči 100 % aktivnost proteina C in jo potem ohranjati nad 25 % ves čas zdravljenja.

Bolnik mora prejeti začetni odmerek od 60 do 80 i.e./kg. Zdravnik bo med zdravljenjem odvzel več vzorcev krvi, da ugotovi, kako dolgo protein C ostane v telesu.

Priporočljivo je merjenje aktivnosti proteina C z uporabo kromogenih substratov za določanje plazemske koncentracije proteina C pred in med zdravljenjem z zdravilom CEPROTIN.

Odmerjanje je treba določiti na podlagi laboratorijskih meritev aktivnosti proteina C. V primeru akutnega trombotičnega dogodka je treba te meritve opravljati na vsakih 6 ur, dokler stanje bolnika ni stabilno, potem pa dvakrat na dan in vedno tik pred naslednjo injekcijo. Ne smemo pozabiti, da je razpolovna doba proteina C lahko močno skrajšana pri določenih kliničnih stanjih, npr. pri akutni trombozi s purpuro fulminans in kožno nekrozo.

Če imate ledvično in/ali jetrno bolezen, to povejte svojemu zdravniku, ker vam bo morda moral ustrezno prilagoditi zdravljenje.

Če bo pri vas opravljen prehod na stalno profilakso s peroralnimi antikoagulanti, lahko prenehamo z nadomeščanjem proteina C šele, ko dosežemo stabilno antikoagulacijo (glejte "Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila CEPROTIN").

Če protein C prejimate profilaktično, so lahko potrebne višje najnižje koncentracije v okoliščinah s povečanim tveganjem za trombozo (npr. okužbe, poškodbe ali kirurški poseg).

V primeru, da je bolnik odporen na aktiviran protein C (APC), ki je dejavnik tveganja za nastanek trombembolij, prisoten pri do 5 % populacije v Evropi, bo vaš zdravnik morda moral ustrezno prilagoditi zdravljenje.

Način uporabe

Zdravilo CEPROTIN boste prejeli z intravensko injekcijo po rekonstituciji praška za raztopino za injiciranje s sterilno vodo za injekcije. Močno priporočamo, da vsakič, ko prejmete odmerek zdravila Ceprotin, zabeležijo ime in številko serije zdravila za vodenje evidence uporabljenih serij.

Liofilizirano zdravilo CEPROTIN prašek za raztopino za injiciranje rekonstituiramo s priloženim vehiklom (sterilna voda za injekcije) z uporabo sterilne pretočne igle. Vialo nežno obračamo, dokler se ne raztopi ves prašek.

Po rekonstituciji raztopino posesamo skozi sterilno filtrsko iglo v razpoložljivo sterilno brizgo. Za vsako vialo rekonstituiranega zdravila CEPROTIN moramo uporabiti drugo neuporabljeno filtrsko iglo. Raztopino moramo zavreči, če so v njej vidni delci.

Rekonstituirano raztopino damo bolniku takoj, z intravensko injekcijo.

Zdravilo CEPROTIN smemo injicirati s hitrostjo največ 2 ml na minuto. Pri otrocih s telesno maso manj kot 10 kg hitrost injiciranja zdravila ne sme preseči 0,2 ml/kg/min.

Vso neuporabljeno raztopino, prazne vialo in uporabljene igle ter brizge, moramo ustrezno zavreči.

Pogostnost in trajanje zdravljenja sta odvisna od stopnje pomanjkanja proteina C, izvidov določanja koncentracije proteina C v plazmi ter mesta in obsega tromboze.

V primeru akutne tromboze lahko prejmete zdravilo CEPROTIN na vsakih 6 ur. Z upadanjem nagnjenosti k nastanku krvnega strdka lahko zmanjšamo pogostnost dajanja zdravila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila CEPROTIN, kot bi smeli

Priporočamo, da upoštevate velikost odmerka in pogostnost uporabe, ki jo je priporočil vaš zdravnik. V primeru, da ste prejeli več zdravila CEPROTIN, kot je priporočeno, o tem čimprej obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CEPROTIN

Navedba smiselno ni potrebna.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo CEPROTIN

Ne prenehajte uporabljati zdravilo CEPROTIN, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Po prejemu zdravila CEPROTIN boste morda opazili katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- Kot pri vseh zdravilih, ki jih dajemo z infuzijo v veno, so možne alergijske reakcije, vključno s hudimi in potencialno celo življenjsko nevarnimi (anafilaktičnimi) reakcijami. Prepoznati morate zgodnje znake alergijskih reakcij, kot so pekoč občutek in zbadanje na mestu injiciranja, mrzlica, pordelost, izpuščaj, koprivnica, težave z dihanjem, slabost, glavobol, letargija, nizek krvni tlak in stiskanje v prsih.
- Naslednje neželene učinke so redko opazili med kliničnimi študijami (manj kot 1 primer na 10.000 dajanj zdravila bolnikom): srbenje (pruritus), izpuščaj in omotica.
- V času trženja zdravila so v poteku zdravljenja poročali o nemiru, prekomernem potenju ter bolečinah in pordelosti na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CEPROTIN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano raztopino morate porabiti takoj.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CEPROTIN

Prašek:

- Zdravilna učinkovina je humani protein C.
- Pomožne snovi so humani albumin, trinatrijev citrat dihidrat in natrijev klorid. Kot vehikel je uporabljena sterilna voda za injekcije.

Izgled zdravila CEPROTIN in vsebina pakiranja

Zdravilo CEPROTIN je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje in je bel ali krem prašek ali krhka trdna snov. Po rekonstituciji je raztopina brezbarvna do rahlo rumenkasta in bistra do rahlo opalescentna ter praktično ne vsebuje vidnih delcev.

Vsako pakiranje vsebuje tudi eno pretočno iglo in eno filtersko iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija
Tel.: +800 66838470
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Izdelovalec:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

BAXTER AG
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.