

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CEPROTIN 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Protein C iz ljudske plazme pročišćen mišjim monoklonskim antitijelima. CEPROTIN 500 IU* je pripremljen kao prašak koji nominalno sadrži 500 IU ljudskog proteina C po spremniku. Lijek pripremljen s 5 ml sterilizirane vode za injekcije sadrži približno 100 IU/ml ljudskog proteina C.

Potentnost (IU) je određena korištenjem metode kromogenog supstrata prema međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

*Jedna internacionalna jedinica (IU) proteina C odgovara amidolitički mjerenoj aktivnosti proteina C u 1 ml normalne plazme.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Lijek sadrži 22,5 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ljudski protein C, prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Liofilizirani prašak ili rastresita krutina bijele ili krem boje. Nakon pripreme otopina ima pH između 6,7 i 7,3 i osmolalnost ne manju od 240 mosmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CEPROTIN je indiciran za profilaksu i liječenje purpura fulminans, kumarinom inducirane nekroze kože i venskih trombotskih događaja u bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom CEPROTIN treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u nadomjesnoj terapiji faktorima/inhibitorima zgrušavanja pri čemu je moguće praćenje aktivnosti proteina C.

Doziranje

Dozu je potrebno prilagoditi na temelju laboratorijskih nalaza za svaki pojedini slučaj.

Liječenje akutnih epizoda i kratkoročna profilaksa (uključujući invazivne postupke)

Na početku je potrebno postići aktivnost proteina C od 100 % (1 IU/ml) i tijekom trajanja liječenja potrebno ju je održavati iznad 25 %.

Savjetuje se početna doza od 60 do 80 IU/kg za određivanje povrata (engl. *recovery*) i poluvijeka. Za određivanje razine proteina C u plazmi bolesnika prije i tijekom liječenja lijekom CEPROTIN preporučuje se mjerenje aktivnosti proteina C korištenjem kromogenog supstrata.

Dozu je potrebno odrediti na temelju laboratorijskih mjerenja aktivnosti proteina C. U slučaju akutnog trombotskog događaja to je potrebno raditi svakih 6 sati sve dok bolesnik nije stabiliziran, nakon toga dva puta na dan i uvijek neposredno prije sljedeće injekcije. Potrebno je imati na umu da poluvijek proteina C može biti značajno skraćen u određenim kliničkim stanjima poput akutne tromboze s purpustom fulminans i nekroze kože.

Ako je odgovor na injekciju lijeka CEPROTIN zadovoljavajuć (mjereno kromogenim testovima), doziranje se može postupno smanjiti na primjenu svakih 12 sati pod uvjetom da je najniža aktivnost proteina C > 25 % (> 0,25 IU/ml).

Bolesnici liječeni u akutnoj fazi svoje bolesti mogu pokazivati mnogo manji porast aktivnosti proteina C. Velike razlike u individualnom odgovoru upućuju na to da je potrebno redovito provjeravati utjecaj lijeka CEPROTIN na parametre zgrušavanja.

U bolesnika koji profilaktički dobivaju protein C mogu biti opravdane više najniže razine u situacijama povećanog rizika od tromboze (poput infekcija, traume ili kirurškog zahvata).

Dugoročna profilaksa

Za dugoročno profilaktičko liječenje preporučena doza doza iznosi od 45 do 60 IU/kg svakih 12 sati. Potrebno je mjeriti aktivnost proteina C kako bi se osigurala najniža razina od 25 % ili više. Sukladno tome potrebno je prilagoditi dozu ili učestalost infuzija.

U rijetkim i iznimnim slučajevima, supkutana infuzija od 250 – 350 IU/kg je postigla terapijske razine proteina C u plazmi kod bolesnika bez intravenskog pristupa.

Kombinirano liječenje

Ako je bolesnik prešao na trajnu profilaksu oralnim antikoagulansima, potrebno je prekinuti nadomještanje proteina C samo kad se postigne stabilna antikoagulacija (vidjeti dio 4.5). Nadalje, tijekom započinjanja oralnog antikoagulantnog liječenja preporučuje se početi niskom dozom i postupno je prilagođavajući povećavati, radije nego koristiti standardnu punu dozu.

Na početku kombiniranog liječenja antikoagulansima (osobito antagonistima vitamina K) i proteinom C treba održavati stabilne razine aktivnosti proteina C iznad 0,25 IU/ml (kromogeno) prije početka antikoagulacije. Preporučuje se pažljivo praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalized ratio*, INR). Pri kombiniranju koncentrata proteina C i antikoagulansa najnižu razinu proteina C treba održavati na 10 % ili više.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničenog kliničkog iskustva u djece iz izvješća i ispitivanja koja obuhvaćaju 83 bolesnika, smjernice doziranja za odrasle smatraju se važećima za novorođenačku i pedijatrijsku populaciju (vidjeti dio 5.1.).

Rezistencija na aktivirani protein C (APC)

U bolesnika s **kombiniranim** teškim urođenim nedostatkom proteina C i rezistencijom na APC postoje ograničeni klinički podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost lijeka CEPROTIN.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka CEPROTIN u bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre nije utvrđena. Bolesnike s tim stanjima potrebno je pažljivije pratiti.

Način primjene

CEPROTIN se primjenjuje intravenskom injekcijom nakon rekonstitucije praška za otopinu za injekciju sa steriliziranom vodom za injekcije.

CEPROTIN je potrebno primjenjivati maksimalnom brzinom injiciranja od 2 ml u minuti, osim kod djece s tjelesnom težinom < 10 kg pri čemu brzina injiciranja ne smije prijeći 0,2 ml/kg/min.

Kao i kod svakog intravenskog proteinskog pripravka, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Zbog slučajeva pojave alergijskih simptoma koji su akutni i ugrožavaju život, primjenu je potrebno vršiti unutar dohvata prostorija za održavanje života.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na mišji protein ili heparin, osim radi kontrole po život opasnih trombotskih komplikacija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Budući da se rizik reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa ne može isključiti, bolesnici moraju biti informirani o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se pojave ti simptomi, trebaju obavijestiti liječnika. Savjetuje se hitni prekid primjene lijeka.

U slučaju šoka, potrebno je slijediti važeće medicinske smjernice za liječenje šoka.

Inhibitori

Ako se pripravak koristi u bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C, mogu se razviti protutijela koja inhibiraju protein C.

Prenosivi uzročnici bolesti

Standardne mjere prevencije infekcija uzrokovanih korištenjem lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir pojedinačnih donacija i pulova prikupljene plazme za određene pokazatelje infekcije i uključivanje učinkovitih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč svim tim mjerama, pri primjeni lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme, ne može se posve isključiti mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse, i ostale patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su HIV, HBV i HCV, te za viruse bez ovojnice kao što je virus HAV.

Poduzete mjere mogu imati ograničenu vrijednost protiv virusa bez ovojnice kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (fetalna infekcija) i za pojedince s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Potrebno je razmisliti o odgovarajućem cijepljenju (hepatitis A, hepatitis B) za bolesnike koji redovito/opetovano primaju lijekove s proteinom C dobivenim iz ljudske plazme.

Heparinom uzrokovana trombocitopenija (HIT)

CEPROTIN može sadržavati heparin u tragovima. Mogu se javiti heparinom uzrokovane alergijske reakcije koje mogu biti povezane s naglim padom broja trombocita (engl. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT). Kod bolesnika s HIT-om mogu se javiti simptomi poput arterijske i venske tromboze, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), purpura, petehije i gastrointestinalna krvarenja (melena). Pri sumnji na HIT potrebno je odmah odrediti broj trombocita i ako je potrebno, zaustaviti liječenje lijekom CEPROTIN. Utvrđivanje HIT-a komplicirano je činjenicom da ovi simptomi mogu otprije biti prisutni u akutnoj fazi bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C. Bolesnici s HIT-om u budućnosti trebaju izbjegavati korištenje lijekova koji sadrže heparin.

Istovremena antikoagulantna terapija

U okviru kliničkog iskustva zabilježeno je nekoliko epizoda teškog krvarenja. Za ove epizode krvarenja može biti odgovorna istovremena antikoagulantna terapija (poput heparina). Međutim, nije moguće potpuno isključiti da je primjena lijeka CEPROTIN dodatno doprinijela ovim krvarenjima.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 22,5 mg natrija po bočici, što odgovara 1,1 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Trenutno nisu poznate interakcije s drugim lijekovima.

Interakcija s antagonistima vitamina K

Kod bolesnika koji započinju liječenje oralnim antikoagulantima koji spadaju u skupinu antagonista vitamina K (npr. varfarin) moguća je pojava prolaznog hiperkoagulabilnog stanja prije nego se očituje željeni antikoagulantni učinak. Ovaj prolazni učinak može se objasniti činjenicom da protein C, i sam o vitaminu K ovisan plazma protein, ima kraći poluvijek od većine proteina ovisnih o vitaminu K (npr. II, IX i X). Posljedično, u početnoj fazi liječenja, aktivnost proteina C brže je suprimirana od one prokoagulantnih faktora. Stoga je, ako je bolesnik prešao na oralne antikoagulanse, potrebno nastaviti nadoknadu proteina C sve dok se postigne stabilna antikoagulacija. Iako se varfarinom inducirana nekroza kože može pojaviti kod bolesnika tijekom početka oralnog antikoagulantnog liječenja, pojedinci s urođenim nedostatkom proteina C su osobito ugroženi. (Vidjeti dio 4.2.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Iako se CEPROTIN sigurno koristi u liječenju trudnica s manjkom proteina C, sigurnost za njegovo korištenje u ljudskoj trudnoći nije utvrđena kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Nadalje, nisu dostupni podaci o izlučivanju proteina C u mlijeko. Stoga je potrebno procijeniti prednost korištenja lijeka CEPROTIN tijekom trudnoće i dojenja u odnosu na rizik za majku i dijete i koristiti ga samo kad je to jasno potrebno.

Za informacije o infekciji parvovirusom B19 vidjeti dio 4.4.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

CEPROTIN ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kao i kod svakog intravenskog lijeka moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Bolesnike treba informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti koje mogu uključivati angioedem, peckanje i žarenje na mjestu injekcije, zimicu, navale crvenila, osip, svrbež, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje i piskanje. Bolesnicima treba savjetovati da se odmah jave svome liječniku ako se pojave ti simptomi (vidjeti dio 4.4.).

Tabelarni popis nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka CEPROTIN u 1 od 67 uključenih bolesnika prijavljene su ukupno 3 nuspojave, koje nisu bile ozbiljne (osip i svrbež, svrstani u reakcije preosjetljivosti te omaglica). Ukupno je bilo 6375 primjena lijeka CEPROTIN.

Učestalost je procijenjena u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Raspodjela povezanih nuspojava je sljedeća:

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti na temelju infuzija
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	osip	rijetko
		svrbež	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	omaglica	rijetko

Nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće su nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost tih nuspojava nije poznata:

Psihijatrijski poremećaji: nemir

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: hiperhidroza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: reakcije na mjestu injekcije

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja lijekom CEPROTIN.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: skupina antitrombotika; ATK oznaka: B01AD12

Mehanizam djelovanja

Protein C je o vitaminu K ovisan antikoagulantni glikoprotein koji se sintetizira u jetri. Na endotelnoj površini pretvara se pomoću trombin/trombomodulin kompleksa u APC. APC je serinska proteaza s jakim antikoagulantnim učinkom, osobito u prisutnosti svog kofaktora, proteina S. APC postiže svoj učinak inaktivacijom aktiviranih oblika faktora V i VIII što dovodi do smanjenja formiranja trombina. Pokazalo se i da APC ima profibrinolitički učinak.

Intravenska primjena lijeka CEPROTIN osigurava neposredni, ali privremeni porast razine proteina C u plazmi. Nadomještanje proteina C u bolesnika s nedostatkom proteina C očekuje se da će rezultirati kontroliranjem ili - ako se daje profilaktički - prevencijom trombotskih komplikacija.

Klinička djelotvornost

Dovršeno je jedno prospektivno, multicentrično, otvoreno, nerandomizirano, trodijelno kliničko ispitivanje faze 2/3 u osoba s teškim urođenim nedostatkom proteina C s ciljem procjene djelotvornosti i sigurnosti koncentrata proteina C (ključno ispitivanje 400101). U ovo ispitivanje uključeno je 18 ispitanika s teškim urođenim nedostatkom proteina C, definiranim kao razina aktivnosti proteina C manja od 20%, i s medijanom dobi od 5,8 godina (raspon od 0 do 26 godina). U skupini dugotrajne profilakse medijan dobi bio je 2,8 godina (raspon od 0 do 22 godine). U 11 ispitanika su ukupno 24 epizode purpura fulminans (PF), nekroze kože izazvane kumarinom (engl. *coumarin-induced skin necrosis*, CISN) i drugih vaskularnih tromboembolijskih događaja liječene lijekom CEPROTIN. Analizirano je 7 ciklusa kratkoročne profilakse prije kirurškog zahvata ili početka antikoagulantnog liječenja te 8 ciklusa dugoročne profilakse. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je lijek CEPROTIN djelotvoran u liječenju akutnih trombotičkih epizoda i potkrepljuju upotrebu lijeka CEPROTIN i za kratkoročno i za dugoročno profilaktičko trombotsko liječenje.

Druga iskustva s lijekom CEPROTIN obuhvaćaju izvješća o slučajevima i kliničko ispitivanje na ukupno 69 pedijatrijskih bolesnika sa stečenim nedostatkom proteina C. Ispitivanje je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u svrhu utvrđivanja doze u indikaciji stečenog nedostatka proteina C uslijed meningokokne sepse (IMAG 112). Izvješća upućuju da djeca i dojenčad dobro podnose CEPROTIN.

Doziranja u gore navedenim ispitivanjima koja obuhvaćaju 87 bolesnika upućuju na to da smjernice doziranja za odrasle vrijede i za novorođenačku i pedijatrijsku populaciju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Za farmakokinetičke podatke procijenjen je 21 asimptomatski bolesnik s homozigotnim ili dvostruko heterozigotnim nedostatkom proteina C. Aktivnost proteina C mjerena je pomoću kromogenog testa. Pojedinačni poluvijekovi variraju od 4,4 do 15,8 sati koristeći kompartment model i od 4,9 do 14,7 koristeći nekompartment metodu. Pojedinačni prirast po jedinici doze bio je u rasponu od 0,50 do 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Bolesnici su se značajno razlikovali po dobi, tjelesnoj težini i volumenu plazme.

Kod bolesnika s akutnom trombotskom bolešću i inkrementalni porast razine proteina C u plazmi i poluvijek mogu biti značajno smanjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Protein C koji se nalazi u lijeku CEPROTIN je normalan sastojak ljudske plazme i djeluje kao endogeni protein C. Stoga se smatra da nije potrebno provoditi eksperimentalna ispitivanja tumorogenih ili mutagenih učinaka - osobito u heteroloških vrsta.

Testiranje toksičnosti pojedinačne doze pokazalo je da čak i doze nekoliko puta veće od preporučene ljudske doze po kilogramu tjelesne težine (10-erostruko) nisu prouzročile toksičan učinak na glodavcima.

CEPROTIN je temeljem provedenog Amesovog testa potvrdio da nema mutageni potencijal.

Ponavljana ispitivanja toksičnosti nisu provedena jer su ranija iskustva s koagulacijskim pripravcima pokazala da su ona od ograničene vrijednosti. Zbog razlike u proteinu C između životinjskih vrsta i čovjeka, neizbježno će doći do imunološkog odgovora sa stvaranjem antitijela.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

ljudski albumin
trinatrijev citrat dihidrat
natrijev klorid

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Pripremljena otopina treba se odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

500 IU i 1000 IU: CEPROTIN prašak dostupan je u bočicama s neutralnim staklom bilo hidrolitičkog tipa I (500 IU) ili hidrolitičkog tipa II (1000 IU).
Otapalo se nalazi u bočicama s neutralnim staklom hidrolitičkog tipa I. Bočice lijeka i otapala zatvorene su čepovima od butilne gume.

Svako pakovanje također sadrži:

- jednu iglu za prijenos

- jednu filter iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pripremite liofilizirani CEPROTIN prašak za otopinu za injekciju pomoću priloženog otapala (sterilizirana voda za injekcije) koristeći sterilnu iglu za prijenos. Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Nakon pripreme otopina je bezbojna do blago žućkasta i bistra do blago opalescentna i u biti bez vidljivih čestica.

Otopina se kroz sterilnu filter iglu uvuče u sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu. Za izvlačenje iz svake bočice pripremljenog lijeka CEPROTIN mora se koristiti zasebna nekorištena filter igla. Potrebno je odbaciti otopinu ako ima vidljivih čestica.

Pripremljena otopina treba se odmah primijeniti intravenskom injekcijom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/190/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. srpnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CEPROTIN 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Protein C iz ljudske plazme pročišćen mišjim monoklonskim antitijelima. CEPROTIN 1000 IU* je pripremljen kao prašak koji nominalno sadrži 1000 IU ljudskog proteina C po spremniku. Lijek pripremljen s 10 ml sterilizirane vode za injekcije sadrži približno 100 IU/ml ljudskog proteina C.

Potentnost (IU) je određena korištenjem metode kromogenog supstrata prema međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

*Jedna internacionalna jedinica (IU) proteina C odgovara amidolitički mjerenoj aktivnosti proteina C u 1 ml normalne plazme.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 44,9 mg natrija po bočici.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ljudski protein C, prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Liofilizirani prašak ili rastresita krutina bijele ili krem boje. Nakon pripreme otopina ima pH između 6,7 i 7,3 i osmolalnost ne manju od 240 mosmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CEPROTIN je indiciran za profilaksu i liječenje purpura fulminans, kumarinom inducirane nekroze kože i venskih trombotskih događaja u bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom CEPROTIN treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u nadomjesnoj terapiji faktorima/inhibitorima zgrušavanja pri čemu je moguće praćenje aktivnosti proteina C.

Doziranje

Dozu je potrebno prilagoditi na temelju laboratorijskih nalaza za svaki pojedini slučaj.

Liječenje akutnih epizoda i kratkoročna profilaksa (uključujući invazivne postupke)

Na početku je potrebno postići aktivnost proteina C od 100 % (1 IU/ml) i tijekom trajanja liječenja potrebno ju je održavati iznad 25 %.

Savjetuje se početna doza od 60 do 80 IU/kg za određivanje povrata (engl. recovery) i poluvijeka. Za određivanje razine proteina C u plazmi bolesnika prije i tijekom liječenja lijekom CEPROTIN preporučuje se mjerenje aktivnosti proteina C korištenjem kromogenog supstrata.

Dozu je potrebno odrediti na temelju laboratorijskih mjerenja aktivnosti proteina C. U slučaju akutnog trombotskog događaja to je potrebno raditi svakih 6 sati sve dok bolesnik nije stabiliziran, nakon toga dva puta na dan i uvijek neposredno prije sljedeće injekcije. Potrebno je imati na umu da poluvijek proteina C može biti značajno skraćen u određenim kliničkim stanjima poput akutne tromboze s purpustom fulminans i nekroze kože.

Ako je odgovor na injekciju lijeka CEPROTIN zadovoljavajuć (mjereno kromogenim testovima), doziranje se može postupno smanjiti na svakih 12 sati pod uvjetom da je najniža aktivnost proteina C > 25 % (> 0,25 IU/ml).

Bolesnici liječeni u akutnoj fazi svoje bolesti mogu pokazivati mnogo manji porast aktivnosti proteina C. Velike razlike u individualnom odgovoru upućuju na to da je potrebno redovito provjeravati utjecaj lijeka CEPROTIN na parametre zgrušavanja.

U bolesnika koji profilaktički dobivaju protein C mogu biti opravdane više najniže razine u situacijama povećanog rizika od tromboze (poput infekcija, traume ili kirurškog zahvata).

Dugoročna profilaksa

Za dugoročno profilaktičko liječenje preporučena doza iznosi od 45 do 60 IU/kg svakih 12 sati. Potrebno je mjeriti aktivnost proteina C kako bi se osigurala najniža razina od 25 % ili više. Sukladno tome potrebno je prilagoditi dozu ili učestalost infuzija.

U rijetkim i iznimnim slučajevima, supkutana infuzija od 250 – 350 IU/kg je postigla terapijske razine proteina C u plazmi kod bolesnika bez intravenskog pristupa.

Kombinirano liječenje

Ako je bolesnik prešao na trajnu profilaksu oralnim antikoagulansima, potrebno je prekinuti nadomještanje proteina C samo kad se postigne stabilna antikoagulacija (vidjeti dio 4.5). Nadalje, tijekom započinjanja oralnog antikoagulantnog liječenja preporučuje se početi niskom dozom i postupno je prilagođavajući povećavati, radije nego koristiti standardnu punu dozu.

Na početku kombiniranog liječenja antikoagulansima (osobito antagonistima vitamina K) i proteinom C treba održavati stabilne razine aktivnosti proteina C iznad 0,25 IU/ml (kromogeno) prije početka antikoagulacije. Preporučuje se pažljivo praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalized ratio*, INR). Pri kombiniranju koncentrata proteina C i antikoagulansa najnižu razinu proteina C treba održavati na 10 % ili više.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Na temelju ograničenog kliničkog iskustva u djece iz izvješća i ispitivanja koja obuhvaćaju 83 bolesnika, smjernice doziranja za odrasle smatraju se važećima za novorođenačku i pedijatrijsku populaciju (vidjeti dio 5.1.).

Rezistencija na aktivirani protein C (APC)

U bolesnika s **kombiniranim** teškim urođenim nedostatkom proteina C i rezistencijom na APC postoje ograničeni klinički podaci koji podupiru sigurnost i djelotvornost lijeka CEPROTIN.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka CEPROTIN u bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre nije utvrđena. Bolesnike s tim stanjima potrebno je pažljivije pratiti.

Način primjene

CEPROTIN se primjenjuje intravenskom injekcijom nakon rekonstitucije praška za otopinu za injekciju sa steriliziranom vodom za injekcije.

CEPROTIN je potrebno primjenjivati maksimalnom brzinom injiciranja od 2 ml u minuti, osim kod djece s tjelesnom težinom < 10 kg pri čemu brzina injiciranja ne smije prijeći 0,2 ml/kg/min.

Kao i kod svakog intravenskog proteinskog pripravka, moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Zbog slučajeva pojave alergijskih simptoma koji su akutni i ugrožavaju život, primjenu je potrebno vršiti unutar dohvata prostorija za održavanje života.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na mišji protein ili heparin, osim radi kontrole po život opasnih trombotskih komplikacija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Budući da se rizik reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa ne može isključiti, bolesnici moraju biti informirani o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se pojave ti simptomi, trebaju obavijestiti liječnika. Savjetuje se hitni prekid primjene lijeka.

U slučaju šoka, potrebno je slijediti važeće medicinske smjernice za liječenje šoka.

Inhibitori

Ako se pripravak koristi u bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C, mogu se razviti protutijela koja inhibiraju protein C.

Prenosivi uzročnici bolesti

Standardne mjere prevencije infekcija uzrokovanih korištenjem lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, probir pojedinačnih donacija i pulova prikupljene plazme za određene pokazatelje infekcije i uključivanje učinkovitih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Unatoč svim tim mjerama, pri primjeni lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme, ne može se posve isključiti mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse, i ostale patogene.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitim za viruse s ovojnicom kao što su HIV, HBV i HCV, te za viruse bez ovojnice kao što je virus HAV. Poduzete mjere mogu imati ograničenu vrijednost protiv virusa bez ovojnice kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (fetalna infekcija) i za pojedince s imunodeficijencom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Potrebno je razmisliti o odgovarajućem cijepljenju (hepatitis A, hepatitis B) za bolesnike koji redovito/opetovano primaju lijekove s proteinom C dobivenim iz ljudske plazme.

Heparinom uzrokovana trombocitopenija (HIT)

CEPROTIN može sadržavati heparin u tragovima. Mogu se javiti heparinom uzrokovane alergijske reakcije koje mogu biti povezane s naglim padom broja trombocita (engl. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT). Kod bolesnika s HIT-om mogu se javiti simptomi poput arterijske i venske tromboze, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), purpura, petehije i gastrointestinalna krvarenja (melena). Pri sumnji na HIT potrebno je odmah odrediti broj trombocita i ako je potrebno, zaustaviti liječenje lijekom CEPROTIN. Utvrđivanje HIT-a komplicirano je činjenicom da ovi simptomi mogu otprije biti prisutni u akutnoj fazi bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C. Bolesnici s HIT-om u budućnosti trebaju izbjegavati korištenje lijekova koji sadrže heparin.

Istovremena antikoagulantna terapija

U okviru kliničkog iskustva zabilježeno je nekoliko epizoda teškog krvarenja. Za ove epizode krvarenja može biti odgovorna istovremena antikoagulantna terapija (poput heparina). Međutim, nije moguće potpuno isključiti da je primjena lijeka CEPROTIN dodatno doprinijela ovim krvarenjima.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 44,9 mg natrija po bočici, što odgovara 2,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Trenutno nisu poznate interakcije s drugim lijekovima.

Interakcija s antagonistima vitamina K

Kod bolesnika koji započinju liječenje oralnim antikoagulantima koji spadaju u skupinu antagonista vitamina K (npr. varfarin) moguća je pojava prolaznog hiperkoagulabilnog stanja prije nego se očituje željeni antikoagulantni učinak. Ovaj prolazni učinak može se objasniti činjenicom da protein C, i sam o vitaminu K ovisan plazma protein, ima kraći poluvijek od većine proteina ovisnih o vitaminu K (npr. II, IX i X). Posljedično, u početnoj fazi liječenja, aktivnost proteina C brže je suprimirana od one prokoagulantnih faktora. Stoga je, ako je bolesnik prešao na oralne antikoagulanse, potrebno nastaviti nadoknadu proteina C sve dok se postigne stabilna antikoagulacija. Iako se varfarinom inducirana nekroza kože može pojaviti kod bolesnika tijekom početka oralnog antikoagulantnog liječenja, pojedinci s urođenim nedostatkom proteina C su osobito ugroženi. (Vidjeti dio 4.2.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Iako se CEPROTIN sigurno koristi u liječenju trudnica s manjkom proteina C, sigurnost za njegovo korištenje u ljudskoj trudnoći nije utvrđena kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Nadalje, nisu dostupni podaci o izlučivanju proteina C u mlijeko. Stoga je potrebno procijeniti prednost korištenja lijeka CEPROTIN tijekom trudnoće i dojenja u odnosu na rizik za majku i dijete i koristiti ga samo kad je to jasno potrebno.

Za informacije o infekciji parvovirusom B19 vidjeti dio 4.4.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

CEPROTIN ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kao i kod svakog intravenskog lijeka moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa. Bolesnike treba informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti koje mogu uključivati angioedem, peckanje i žarenje na mjestu injekcije, zimicu, crvenilo, osip, svrbež, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje i piskanje. Bolesnicima treba savjetovati da se odmah jave svome liječniku ako se pojave ti simptomi (vidjeti dio 4.4.).

Tabelarni popis nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka CEPROTIN u 1 od 67 uključenih bolesnika prijavljene su ukupno 3 nuspojave, koje nisu bile ozbiljne (osip i svrbež, svrstani u reakcije preosjetljivosti te omaglica). Ukupno je bilo 6375 primjena lijeka CEPROTIN.

Učestalost je procijenjena u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Raspodjela povezanih nuspojava je sljedeća:

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Preporučeni pojam	Kategorija učestalosti na temelju infuzija
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	osip	rijetko
		svrbež	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	omaglica	rijetko

Nakon stavljanja u promet

Sljedeće su nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost tih nuspojava nije poznata:

Psihijatrijski poremećaji: nemir

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: hiperhidroza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: reakcije na mjestu injekcije

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja lijekom CEPROTIN.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: skupina antitrombotika; ATK oznaka: B01AD12

Mehanizam djelovanja

Protein C je o vitaminu K ovisan antikoagulantni glikoprotein koji se sintetizira u jetri. Na endotelnoj površini pretvara se pomoću trombin/trombomodulin kompleksa u APC. APC je serinska proteaza s jakim antikoagulantnim učinkom, osobito u prisutnosti svog kofaktora, proteina S. APC postiže svoj učinak inaktivacijom aktiviranih oblika faktora V i VIII što dovodi do smanjenja formiranja trombina. Pokazalo se i da APC ima profibrinolitički učinak.

Intravenska primjena lijeka CEPROTIN osigurava neposredni, ali privremeni porast razine proteina C u plazmi. Nadomještanje proteina C u bolesnika s nedostatkom proteina C očekuje se da će rezultirati kontroliranjem ili - ako se daje profilaktički - prevencijom trombotskih komplikacija.

Klinička djelotvornost

Dovršeno je jedno prospektivno, multicentrično, otvoreno, nerandomizirano, trodijelno kliničko ispitivanje faze 2/3 u osoba s teškim urođenim nedostatkom proteina C s ciljem procjene djelotvornosti i sigurnosti koncentrata proteina C (ključno ispitivanje 400101). U ovo ispitivanje uključeno je 18 ispitanika s teškim urođenim nedostatkom proteina C, definiranim kao razina aktivnosti proteina C manja od 20%, i s medijanom dobi od 5,8 godina (raspon od 0 do 26 godina). U skupini dugotrajne profilakse medijan dobi bio je 2,8 godina (raspon od 0 do 22 godine). U 11 ispitanika su ukupno 24 epizode purpura fulminans (PF), nekroze kože izazvane kumarinom (engl. *coumarin-induced skin necrosis*, CISN) i drugih vaskularnih tromboembolijskih događaja liječene lijekom CEPROTIN. Analizirano je 7 ciklusa kratkoročne profilakse prije kirurškog zahvata ili početka antikoagulantnog liječenja te 8 ciklusa dugoročne profilakse. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je lijek CEPROTIN djelotvoran u liječenju akutnih trombotičkih epizoda i potkrepljuju upotrebu lijeka CEPROTIN i za kratkoročno i za dugoročno profilaktičko trombotsko liječenje.

Druga iskustva s lijekom CEPROTIN obuhvaćaju izvješća o slučajevima i kliničko ispitivanje na ukupno 69 pedijatrijskih bolesnika sa stečenim nedostatkom proteina C. Ispitivanje je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u svrhu utvrđivanja doze u indikaciji stečenog nedostatka proteina C uslijed meningokokne sepse (IMAG 112). Izvješća upućuju da djeca i dojenčad dobro podnose CEPROTIN.

Doziranja u gore navedenim ispitivanjima koja obuhvaćaju 87 bolesnika upućuju na to da smjernice doziranja za odrasle vrijede i za novorođenačku i pedijatrijsku populaciju.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Za farmakokinetičke podatke procijenjen je 21 asimptomatski bolesnik s homozigotnim ili dvostruko heterozigotnim nedostatkom proteina C. Aktivnost proteina C mjerena je pomoću kromogenog testa. Pojedinačni poluvijekovi variraju od 4,4 do 15,8 sati koristeći kompartment model i od 4,9 do 14,7 koristeći nekompartment metodu. Pojedinačni prirast po jedinici doze bio je u rasponu od 0,50 do 1,76 [(IU/dL)/(IU/kg)]. Bolesnici su se značajno razlikovali po dobi, tjelesnoj težini i volumenu plazme.

Kod bolesnika s akutnom trombotskom bolešću i inkrementalni porast razine proteina C u plazmi i poluvijek mogu biti značajno smanjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Protein C koji se nalazi u lijeku CEPROTIN je normalan sastojak ljudske plazme i djeluje kao endogeni protein C. Stoga se smatra da nije potrebno provoditi eksperimentalna ispitivanja tumorogenih ili mutagenih učinaka - osobito u heteroloških vrsta.

Testiranje toksičnosti pojedinačne doze pokazalo je da čak i doze nekoliko puta veće od preporučene ljudske doze po kilogramu tjelesne težine (10-erostruko) nisu prouzročile toksičan učinak na glodavcima.

CEPROTIN je temeljem provedenog Amesovog testa potvrdio da nema mutageni potencijal.

Ponavljana ispitivanja toksičnosti nisu provedena jer su ranija iskustva s koagulacijskim pripravcima pokazala da su ona od ograničene vrijednosti. Zbog razlike u proteinu C između životinjskih vrsta i čovjeka, neizbježno će doći do imunološkog odgovora sa stvaranjem antitijela.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

ljudski albumin
trinatrij citrat dihidrat
natrijev klorid

Otapalo

sterilizirana voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Pripremljena otopina treba se odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

500 IU i 1000 IU: CEPROTIN prašak dostupan je u bočicama s neutralnim staklom bilo hidrolitičkog tipa I (500 IU) ili hidrolitičkog tipa II (1000 IU).
Otapalo se nalazi u bočicama s neutralnim staklom hidrolitičkog tipa I. Bočice lijeka i otapala zatvorene su čepovima od butilne gume.

Svako pakovanje također sadrži:

- jednu iglu za prijenos
- jednu filter iglu

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pripremite liofilizirani CEPROTIN prašak za otopinu za injekciju pomoću priloženog otapala (sterilizirana voda za injekcije) koristeći sterilnu iglu za prijenos. Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi. Nakon pripreme otopina je bezbojna do blago žućkasta i bistra do blago opalescentna i u biti bez vidljivih čestica.

Otopina se kroz sterilnu filter iglu uvuče u sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu. Za izvlačenje iz svake bočice pripremljenog lijeka CEPROTIN mora se koristiti zasebna nekorištena filter igla. Potrebno je odbaciti otopinu ako ima vidljivih čestica.

Pripremljena otopina treba se odmah primijeniti intravenskom injekcijom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/190/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. srpnja 2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. srpnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI
I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Takeda Manufacturing Austria AG
Benatzkygasse 2-6
1221 Beč
Austrija

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-eve) za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

CEPROTIN 500 IU
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ljudski protein C

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 IU po ml ljudskog proteina C kada je pripravljena prema uputama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski albumin, trinatrijev citrat dihidrat i natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sadržaj:
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna igla za prijenos i jedna filter igla

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
intravenska primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/190/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ceprotin 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CEPROTIN 500 IU
Prašak za otopinu za injekciju
ljudski protein C
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna bočica sadrži 100 IU po ml ljudskog proteina C kada je pripremljena prema uputama.

6. DRUGO

VODA ZA INJEKCIJE

5 ml sterilizirane vode za injekcije

ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

BROJ SERIJE

Seriya:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

CEPROTIN 1000 IU
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ljudski protein C

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 IU po ml ljudskog proteina C kada je pripravljena prema uputama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ljudski albumin, trinatrijev citrat dihidrat i natrijev klorid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sadržaj:
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Jedna igla za prijenos i jedna filter igla

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
intravenska primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/190/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ceprotin 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CEPROTIN 1000 IU
Prašak za otopinu za injekciju
ljudski protein C
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna bočica sadrži 100 IU po ml ljudskog proteina C kada je pripravljena prema uputama.

6. DRUGO

VODA ZA INJEKCIJE

10 ml sterilizirane vode za injekcije

ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

BROJ SERIJE

Seriya:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CEPROTIN 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju ljudski protein C

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CEPROTIN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CEPROTIN
3. Kako primjenjivati CEPROTIN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CEPROTIN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CEPROTIN i za što se koristi

CEPROTIN pripada skupini lijekova zvanih antitrombotici. Ovaj lijek sadrži protein C, prirodni protein koji se stvara u jetri i prisutan je u Vašoj krvi. Protein C ima veliku ulogu u sprečavanju prekomjernog stvaranja krvnog ugruška, te stoga u sprečavanju i/ili liječenju intravaskularne tromboze.

CEPROTIN se primjenjuje u liječenju i sprečavanju trombotskih i krvarećih kožnih ozljeda (zvanih purpura fulminans) kod bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C. CEPROTIN se može primjenjivati i u liječenju i prevenciji rijetkih komplikacija lijeka za razrjeđivanje krvi (antikoagulantni lijek zvan kumarin) koji može prouzročiti teške ozljede kože (nekrozu). Nadalje, CEPROTIN se može primjenjivati u liječenju događaja pojave krvnih ugrušaka (venske tromboze).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CEPROTIN

Nemojte primjenjivati CEPROTIN

- ako ste alergični na ljudski protein C ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) uključujući mišji protein ili heparin.

Međutim, liječnik može u slučaju po život opasnih trombotskih komplikacija odlučiti nastaviti liječenje lijekom CEPROTIN.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite CEPROTIN. Budite posebno oprezni s lijekom CEPROTIN ako se pojave simptomi alergije. Simptomi alergije uključuju osip, urtikariju, probleme s disanjem, nizak krvni tlak, stezanje u prsima i šok. Ako se ti simptomi pojave tijekom primjene lijeka CEPROTIN, mora se prekinuti ubrizgavanje. Ovi simptomi mogu predstavljati alergijsku reakciju na bilo koji od sastojaka lijeka, mišji protein ili heparin. Pripravak može sadržavati

heparin u tragovima i/ili mišjeg proteina kao posljedicu postupka proizvodnje. Ako se pojavi takva reakcija, Vaš će liječnik odlučiti o najprikladnijem liječenju.

Ako se lijek koristi u bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C mogu se razviti protutijela koja mogu inhibirati protein C (inhibirajuća protutijela) i na taj način umanjiti učinak ovog lijeka. Međutim, to u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije uočeno.

Pri proizvodnji lijekova od ljudske krvi ili plazme poduzimaju se određene mjere za sprječavanje prelaska infekcija na bolesnike. Među tim su mjerama poman odabir davatelja krvi i plazme, kako bi se isključio rizik prenošenja infekcija te ispitivanje svake doze i sakupljenih pulova plazme na znakove virusa/infekcija. Proizvođači tih pripravaka također primjenjuju postupke tijekom obrade krvi ili plazme koji mogu inaktivirati ili ukloniti viruse. Unatoč svim tim mjerama, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se posve isključiti mogućnost prenošenja infekcije. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse, ili druge vrste infekcija.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B i virus hepatitisa C te za viruse hepatitisa A bez ovojnice. Poduzete mjere mogu imati ograničenu učinkovitost protiv virusa bez ovojnice kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti opasna za trudnice (fetalna infekcija) i za pojedince koji imaju oslabljen imunološki sustav ili koji imaju neku vrstu anemije (npr. anemija srpastih stanica ili hemolitička anemija).

Liječnik može Vam preporučiti da razmotrite cijepljenje protiv hepatitisa A i B ako redovito/opetovano primete lijekove s proteinom C dobivenim iz ljudske plazme.

Drugi lijekovi i CEPROTIN

Trenutno nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Bez obzira na to, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koji drugi lijek, uključujući lijekove dobivene bez recepta.

Ako prijedete na liječenje oralnim antikoagulansima, potrebno je nastaviti liječenje proteinom C sve dok razina oralnih antikoagulansa u krvi ne bude odgovarajuća i stabilna.

CEPROTIN s hranom i pićem

Nije primjenjivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će odlučiti može li se CEPROTIN primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

CEPROTIN ne utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

CEPROTIN sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 22,5 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,1 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati CEPROTIN

CEPROTIN je namijenjen za intravensku primjenu (infuzija u venu). Daje Vam se pod nadzorom liječnika s iskustvom u nadomjesnom liječenju faktorima/inhibitorima zgrušavanja pri čemu je moguće praćenje aktivnosti proteina C. Doziranje će ovisiti o Vašem stanju i tjelesnoj težini.

Doziranje

Doziranje, učestalost primjene i trajanje liječenja ovise o težini nedostatka proteina C kao i o Vašem kliničkom stanju i razini proteina C u plazmi. Potrebno ih je prilagoditi na temelju kliničke učinkovitosti i laboratorijskih nalaza.

Liječenje akutnih epizoda i kratkoročna profilaksa

Na početku je potrebno postići aktivnost proteina C od 100 % (1 IU/ml) i tijekom trajanja liječenja potrebno ju je održavati iznad 25 %.

Primjenjuje se početna doza od 60 do 80 IU/kg. Liječnik će uzeti nekoliko uzoraka krvi tijekom vremena kako bi utvrdio kako dugo se protein C zadržava u Vašem tijelu.

Za određivanje razine proteina C u plazmi prije i tijekom liječenja lijekom CEPROTIN preporučuje se mjerenje aktivnosti proteina C korištenjem kromogenog supstrata.

Dozu je potrebno prilagoditi na temelju laboratorijskih mjerenja aktivnosti proteina C. U slučaju akutnog trombotskog događaja to je potrebno raditi svakih 6 sati sve dok Vaše stanje nije stabilizirano, nakon toga dva puta na dan i uvijek neposredno prije sljedeće injekcije. Potrebno je imati na umu da poluvijek proteina C može biti značajno skraćen u određenim kliničkim stanjima poput akutne tromboze u purpuri fulminans i nekrozi kože.

Ako je odgovor na injekciju lijeka CEPROTIN zadovoljavajuć, doziranje se može postupno smanjiti na primjenu svakih 12 sati pod uvjetom da je najniža aktivnost proteina C viša od 25 %.

Ako profilaktički dobivate protein C, više najniže razine mogu biti opravdane u situacijama povećanog rizika od tromboze (poput infekcija, traume ili kirurškog zahvata).

Dugoročna profilaksa

Za dugoročno profilaktičko liječenje preporučena doza iznosi od 45 do 60 IU/kg svakih 12 sati. Potrebno je mjeriti aktivnost proteina C kako bi se osigurala najniža razina od 25 % ili više.

Supkutana infuzija 250 – 350 IU/kg u rijetkim je slučajevima dovela do terapijskih razina proteina C u plazmi bolesnika bez intravenskog pristupa.

Obavijestite svog liječnika ako imate bubrežnu ili jetrenu bolest jer će možda sukladno tome trebati prilagoditi Vaše liječenje.

Kombinirano liječenje

Ako ste prešli na trajnu profilaksu oralnim antikoagulansima, potrebno je prekinuti nadomještanje proteina C samo kad se postigne stabilna antikoagulacija (vidjeti "Važne informacije o nekim sastojcima lijeka CEPROTIN").

Na početku kombiniranog liječenja antikoagulansima (osobito antagonistima vitamina K) i proteinom C treba održavati stabilne razine aktivnosti proteina C iznad 0,25 IU/ml prije početka antikoagulacije. Preporučuje se pažljivo praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Pri kombiniranju koncentrata proteina C i oralnih antikoagulansa najnižu razinu proteina C preporučuje se održavati na 10 % ili više.

Ako imate APC rezistenciju koja je rizični čimbenik za tromboemboliju prisutan u 5 % europske populacije, Vaš će liječnik prema tome možda trebati prilagoditi liječenje.

Primjena

CEPROTIN će Vam se primijeniti intravenskom injekcijom nakon pripreme praška za otopinu za injekciju sa steriliziranom vodom za injekcije. Preporučuje se svaki put kad primite dozu lijeka CEPROTIN zabilježiti naziv i broj serije lijeka kako bi se zadržao zapis primijenjenih serija lijeka.

Pripremite liofilizirani prašak lijeka CEPROTIN za otopinu za injekciju pomoću priloženog otapala (sterilizirana voda za injekcije) koristeći sterilnu iglu za prijenos. Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi.

Nakon pripreme, otopina se kroz sterilnu filter iglu uvuče u sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu. Za izvlačenje svake bočice pripremljenog lijeka CEPROTIN mora se koristiti zasebna nekorištena filter igla. Potrebno je baciti otopinu ako ima vidljivih čestica.

Pripremljena otopina mora se odmah primijeniti intravenskom injekcijom.

CEPROTIN se primjenjuje maksimalnom brzinom ubrizgavanja od 2 ml u minuti. Kod djece tjelesne težine manje od 10 kg, brzina ubrizgavanja ne bi trebala prijeći 0,2 ml/kg/min.

Sve neiskorištene otopine, prazne bočice i iskorištene igle i štrcaljke treba zbrinuti na prikladan način.

Učestalost i trajanje liječenja ovise o težini nedostatka proteina C, rezultatima određivanja razine proteina C u plazmi kao i o mjestu i razmjerima tromboze.

U slučaju akutne tromboze CEPROTIN se može primjenjivati svakih 6 sati. Kako sklonost stvaranju tromba pada, tako se učestalost može smanjivati.

Ako primijenite više lijeka CEPROTIN nego što ste trebali

Preporučuje se da se pridržavate razine doze i učestalosti primjene prema preporuci liječnika. U slučaju da ste primijenili više lijeka CEPROTIN nego što je preporučeno, molimo obavijestite Vašeg liječnika što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti CEPROTIN

Nije primjenjivo.

Ako prestanete primjenjivati CEPROTIN

Ne prekidajte primjenu lijeka CEPROTIN bez savjetovanja sa svojim liječnikom. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Nakon primjene lijeka CEPROTIN možete primijetiti neku od sljedećih nuspojava:

- Kao i kod svih lijekova koji se primjenjuju infuzijom u venu moguće su alergijske reakcije, uključujući tešku i potencijalno po život opasnu reakciju (anafilaksija). Trebate znati prepoznati rane znakove alergijskih reakcija kao što su pečenje i žarenje na mjestu primjene injekcije, zimica, navale crvenila, osip, koprivnjača, teškoće s disanjem, mučnina, glavobolja, letargija, nizak krvni tlak i stezanje u prsima.
- Tijekom kliničkih ispitivanja sljedeće su nuspojave uočene rijetko (manje od 1 slučaj na 1000 primjena u bolesnika): svrbež (pruritus), osip i omaglica.

- Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su nemir, prekomjerno znojenje te bol i crvenilo na mjestu injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CEPROTIN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena otopina mora se odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CEPROTIN sadrži

Prašak:

- Djelatna tvar je ljudski protein C
- Drugi sastojci su ljudski albumin, trinatrijev citrat dihidrat i natrijev klorid. Kao otapalo koristi se sterilizirana voda za injekcije.

Kako CEPROTIN izgleda i sadržaj pakiranja

CEPROTIN dolazi u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju a prašak ili rastresita krutina su bijele ili krem boje. Nakon pripreme, otopina je bezbojna do blago žućkasta, bistra do blago opalescentna i u biti bez vidljivih čestica.

Svako pakovanje također sadrži jednu iglu za prijenos i jednu filter iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda 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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CEPROTIN 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju ljudski protein C

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CEPROTIN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CEPROTIN
3. Kako primjenjivati CEPROTIN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CEPROTIN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CEPROTIN i za što se koristi

CEPROTIN pripada skupini lijekova zvanih antitrombotici. Ovaj lijek sadrži protein C, prirodni protein koji se stvara u jetri i prisutan je u Vašoj krvi. Protein C ima veliku ulogu u sprečavanju prekomjernog stvaranja krvnog ugruška, te stoga u sprečavanju i/ili liječenju intravaskularne tromboze.

CEPROTIN se primjenjuje u liječenju i sprečavanju trombotskih i krvarećih kožnih ozljeda (zvanih purpura fulminans) kod bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C. CEPROTIN se može primjenjivati i u liječenju i prevenciji rijetkih komplikacija lijeka za razrjeđivanje krvi (antikoagulantni lijek zvan kumarin) koji može prouzročiti teške ozljede kože (nekrozu). Nadalje, CEPROTIN se može primjenjivati u liječenju događaja pojave krvnih ugrušaka (venske tromboze).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati CEPROTIN

Nemojte primjenjivati CEPROTIN

- ako ste alergični na ljudski protein C ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) uključujući mišji protein ili heparin.

Međutim, liječnik može u slučaju po život opasnih trombotskih komplikacija odlučiti nastaviti liječenje lijekom CEPROTIN.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite CEPROTIN. Budite posebno oprezni s lijekom CEPROTIN ako se pojave simptomi alergije. Simptomi alergije uključuju osip, urtikariju, probleme s disanjem, nizak krvni tlak, stezanje u prsima i šok. Ako se ti simptomi pojave tijekom primjene lijeka CEPROTIN, mora se prekinuti ubrizgavanje. Ovi simptomi mogu predstavljati alergijsku reakciju na bilo koji od sastojaka lijeka, mišji protein ili heparin. Pripravak može sadržavati

heparin u tragovima i/ili mišjeg proteina kao posljedicu postupka proizvodnje. Ako se pojavi takva reakcija, Vaš će liječnik odlučiti o najprikladnijem liječenju.

Ako se lijek koristi u bolesnika s teškim urođenim nedostatkom proteina C mogu se razviti protutijela koja mogu inhibirati protein C (inhibirajuća protutijela) i na taj način umanjiti učinak ovog lijeka. Međutim, to u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima nije uočeno.

Pri proizvodnji lijekova od ljudske krvi ili plazme poduzimaju se određene mjere za sprječavanje prelaska infekcija na bolesnike. Među tim su mjerama poman odabir davatelja krvi i plazme, kako bi se isključio rizik prenošenja infekcija te ispitivanje svake doze i sakupljenih pulova plazme na znakove virusa/infekcija. Proizvođači tih pripravaka također primjenjuju postupke tijekom obrade krvi ili plazme koji mogu deaktivirati ili ukloniti viruse. Unatoč svim tim mjerama, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se posve isključiti mogućnost prenošenja infekcije. To se također odnosi na sve nepoznate ili nove viruse, ili druge vrste infekcija.

Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B i virus hepatitisa C te za viruse hepatitisa A bez ovojnice. Poduzete mjere mogu imati ograničenu učinkovitost protiv virusa bez ovojnice kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti opasna za trudnice (fetalna infekcija) i za pojedince koji imaju oslabljen imunološki sustav ili koji imaju neku vrstu anemije (npr. anemija srpastih stanica ili hemolitička anemija).

Liječnik može Vam preporučiti da razmotrite cijepljenje protiv hepatitisa A i B ako redovito/opetovano primete lijekove s proteinom C dobivenim iz ljudske plazme.

Drugi lijekovi i CEPROTIN

Trenutno nisu poznate interakcije s drugim lijekovima. Bez obzira na to, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koji drugi lijek, uključujući lijekove dobivene bez recepta.

Ako prijedete na liječenje oralnim antikoagulansima, potrebno je nastaviti liječenje proteinom C sve dok razina oralnih antikoagulansa u krvi ne bude odgovarajuća i stabilna.

CEPROTIN s hranom i pićem

Nije primjenjivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će odlučiti može li se CEPROTIN primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

CEPROTIN ne utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

CEPROTIN sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 44,9 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 2,2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati CEPROTIN

CEPROTIN je namijenjen za intravensku primjenu (infuzija u venu). Daje Vam se pod nadzorom liječnika s iskustvom u nadomjesnom liječenju faktorima/inhibitorima zgrušavanja pri čemu je moguće praćenje aktivnosti proteina C. Doziranje će ovisiti o Vašem stanju i tjelesnoj težini.

Doziranje

Doziranje, učestalost primjene i trajanje liječenja ovise o težini nedostatka proteina C kao i o Vašem kliničkom stanju i razini proteina C u plazmi. Potrebno ih je prilagoditi na temelju kliničke učinkovitosti i laboratorijskih nalaza.

Liječenje akutnih epizoda i kratkoročna profilaksa

Na početku je potrebno postići aktivnost proteina C od 100 % (1 IU/ml) i tijekom trajanja liječenja potrebno ju je održavati iznad 25 %.

Primjenjuje se početna doza od 60 do 80 IU/kg. Liječnik će uzeti nekoliko uzoraka krvi tijekom vremena kako bi utvrdio kako dugo se protein C zadržava u Vašem tijelu.

Za određivanje razine proteina C u plazmi prije i tijekom liječenja lijekom CEPROTIN preporučuje se mjerenje aktivnosti proteina C korištenjem kromogenog supstrata

Dozu je potrebno prilagoditi na temelju laboratorijskih mjerenja aktivnosti proteina C. U slučaju akutnog trombotskog događaja to je potrebno raditi svakih 6 sati sve dok Vaše stanje nije stabilizirano, nakon toga dva puta na dan i uvijek neposredno prije sljedeće injekcije. Potrebno je imati na umu da poluvijek proteina C može biti značajno skraćen u određenim kliničkim stanjima poput akutne tromboze u purpuri fulminans i nekrozi kože.

Ako je odgovor na injekciju lijeka CEPROTIN zadovoljavajuć, doziranje se može postupno smanjiti na primjenu svakih 12 sati pod uvjetom da je najniža aktivnost proteina C viša od 25 %.

Ako profilaktički dobivate protein C, više najniže razine mogu biti opravdane u situacijama povećanog rizika od tromboze (poput infekcija, traume ili kirurškog zahvata).

Dugoročna profilaksa

Za dugoročno profilaktičko liječenje preporučena doza iznosi od 45 do 60 IU/kg svakih 12 sati. Potrebno je mjeriti aktivnost proteina C kako bi se osigurala najniža razina od 25 % ili više.

Supkutana infuzija 250 – 350 IU/kg u rijetkim je slučajevima dovela do terapijskih razina proteina C u plazmi bolesnika bez intravenskog pristupa.

Obavijestite svog liječnika ako imate bubrežnu ili jetrenu bolest jer će možda sukladno tome trebati prilagoditi Vaše liječenje.

Kombinirano liječenje

Ako ste prešli na trajnu profilaksu oralnim antikoagulansima, potrebno je prekinuti nadomještanje proteina C samo kad se postigne stabilna antikoagulacija (vidjeti "Važne informacije o nekim sastojcima lijeka CEPROTIN").

Na početku kombiniranog liječenja antikoagulansima (osobito antagonistima vitamina K) i proteinom C treba održavati stabilne razine aktivnosti proteina C iznad 0,25 IU/ml prije početka antikoagulacije. Preporučuje se pažljivo praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Pri kombiniranju koncentrata proteina C i oralnih antikoagulansa najnižu razinu proteina C preporučuje se održavati na 10 % ili više.

Ako imate APC rezistenciju koja je rizični čimbenik za tromboemboliju prisutan u 5 % europske populacije, Vaš će liječnik prema tome možda trebati prilagoditi liječenje.

Primjena

CEPROTIN će Vam se primijeniti intravenskom injekcijom nakon pripreme praška za otopinu za injekciju sa steriliziranom vodom za injekcije. Preporučuje se svaki put kad primite dozu lijeka CEPROTIN zabilježiti naziv i broj serije lijeka kako bi se zadržao zapis primijenjenih serija lijeka.

Pripremite liofilizirani prašak lijeka CEPROTIN za otopinu za injekciju pomoću priloženog otapala (sterilizirana voda za injekcije) koristeći sterilnu iglu za prijenos. Nježno okrećite bočicu dok se prašak potpuno ne otopi.

Nakon pripreme, otopina se kroz sterilnu filter iglu uvuče u sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu. Za izvlačenje svake bočice pripremljenog lijeka CEPROTIN mora se koristiti zasebna nekorištena filter igla. Potrebno je baciti otopinu ako ima vidljivih čestica.

Pripremljena otopina mora se odmah primijeniti intravenskom injekcijom.

CEPROTIN se primjenjuje maksimalnom brzinom ubrizgavanja od 2 ml u minuti. Kod djece tjelesne težine manje od 10 kg, brzina ubrizgavanja ne bi trebala prijeći 0,2 ml/kg/min.

Sve neiskorištene otopine, prazne bočice i iskorištene igle i štrcaljke treba zbrinuti na prikladan način.

Učestalost i trajanje liječenja ovise o težini nedostatka proteina C, rezultatima određivanja razine proteina C u plazmi kao i o mjestu i razmjerima tromboze.

U slučaju akutne tromboze CEPROTIN se može primjenjivati svakih 6 sati. Kako sklonost stvaranju tromba pada, tako se učestalost može smanjivati.

Ako primijenite više lijeka CEPROTIN nego što ste trebali

Preporučuje se da se pridržavate razine doze i učestalosti primjene prema preporuci liječnika. U slučaju da ste primijenili više lijeka CEPROTIN nego što je preporučeno, molimo obavijestite Vašeg liječnika što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti CEPROTIN

Nije primjenjivo.

Ako prestanete primjenjivati CEPROTIN

Ne prekidajte primjenu lijeka CEPROTIN bez savjetovanja sa svojim liječnikom. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Nakon primjene lijeka CEPROTIN možete primijetiti neku od sljedećih nuspojava:

- Kao i kod svih lijekova koji se primjenjuju infuzijom u venu moguće su alergijske reakcije, uključujući tešku i potencijalno po život opasnu reakciju (anafilaksija). Trebate znati prepoznati rane znakove alergijskih reakcija, kao što su pečenje i žarenje na mjestu primjene injekcije, zimica, navale crvenila, osip, koprivnjača, teškoće s disanjem, mučnina, glavobolja, letargija, nizak krvni tlak i stezanje u prsima.
- Tijekom kliničkih ispitivanja sljedeće su nuspojave uočene rijetko (manje od 1 slučaj na 1000 primjena u bolesnika): svrbež (pruritus), osip i omaglica.

- Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su nemir, prekomjerno znojenje te bol i crvenilo na mjestu injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CEPROTIN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena otopina mora se odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CEPROTIN sadrži

Prašak:

- Djelatna tvar je ljudski protein C
- Drugi sastojci su ljudski albumin, trinatrijev citrat dihidrat i natrijev klorid. Kao otapalo koristi se sterilizirana voda za injekcije.

Kako CEPROTIN izgleda i sadržaj pakiranja

CEPROTIN dolazi u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju a prašak ili rastresita krutina su bijele ili krem boje. Nakon pripreme, otopina je bezbojna do blago žućkasta, bistra do blago opalescentna i u biti bez vidljivih čestica.

Svako pakovanje također sadrži jednu iglu za prijenos i jednu filter iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda 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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.